

Pharmakokinetische und psychopathometrische  
Verlaufsuntersuchungen zur Wirksamkeitsprüfung  
von Trazodone bei der Behandlung  
der endogenen Depression

*Diss. Erlangen 1983*

von  
Gerhard Ott  
aus  
Regensburg





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der Nervenlinik mit Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Kommissarischer Direktor: Professor Dr. H. Daun

---

Pharmakokinetische und psychopathometrische  
Verlaufsuntersuchungen zur Wirksamkeitsprüfung  
von Trazodone bei der Behandlung  
der endogenen Depression

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Gerhard Ott

aus

Regensburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät  
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. H. Daun

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.1983

## INHALTSVERZEICHNIS

|        |                                                                              |      |
|--------|------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1.     | Einleitung                                                                   | S. 1 |
| 2.     | Stand des Problems in der Literatur                                          | 4    |
| 2.1.   | Chemische Eigenschaften von Trazodone                                        | 4    |
| 2.2.   | Bisherige biochemisch-pharmakologische Befunde                               | 6    |
| 2.2.1. | Die Wirkung von Trazodone auf biogene Amine im Zentralnervensystem           | 6    |
| 2.2.2. | Der Metabolismus von Trazodone                                               | 8    |
| 2.2.3. | Pharmakokinetische Befunde zu Trazodone                                      | 9    |
| 2.2.4. | Die pharmakologischen Eigenschaften von Trazodone                            | 11   |
| 2.3.   | Psychopathometrische Verfahren bei der klinischen Prüfung von Antidepressiva | 16   |
| 3.     | Fragestellung der Untersuchung                                               | 21   |
| 4.     | Methodik                                                                     | 24   |
| 4.1.   | Beschreibung der Stichproben                                                 | 24   |
| 4.2.   | Medikation                                                                   | 25   |
| 4.3.   | Untersuchungsverfahren                                                       | 27   |
| 4.3.1. | Blutabnahme                                                                  | 27   |
| 4.3.2. | Aufarbeitung der Blutproben                                                  | 27   |
| 4.3.3. | Chromatographische Bedingungen                                               | 31   |
| 4.3.4. | Die verwendeten psychopathometrischen Testverfahren                          | 32   |
| 4.3.5. | Sonstige Untersuchungen                                                      | 33   |

|          |                                                                             |       |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.4.     | Die Hypothesen                                                              | S. 34 |
| 4.4.1.   | Formulierung der Hypothesen zum<br>pharmakokinetischen Abschnitt            | 34    |
| 4.4.2.   | Untersuchungshypothesen zum psycho-<br>pathometrischen Abschnitt            | 35    |
| 4.5.     | Pharmakokinetisches Vorgehen                                                | 37    |
| 4.5.1.   | Zur Entwicklung eines pharmako-<br>kinetischen Modells                      | 37    |
| 4.6.     | Statistische Auswertung                                                     | 48    |
| 4.6.1.   | Der U-Test nach MANN und WHITNEY (1947)                                     | 48    |
| 4.6.2.   | Multiple Lokationsvergleiche nach<br>WILCOXON-WILCOX                        | 49    |
| 4.6.3.   | WILCOXON-Test                                                               | 49    |
| 5.       | Ergebnisse der Untersuchung                                                 | 51    |
| 5.1.     | Auswertung der pharmakokinetischen<br>Versuche                              | 51    |
| 5.1.1.1. | Inspektion und Beschreibung der<br>Verlaufskurven                           | 51    |
| 5.1.1.2. | Prüfung der 1. Hypothese                                                    | 54    |
| 5.1.1.3. | Kompartimentenanalyse der Konzentrations-<br>verläufe nach p.o. Applikation | 57    |
| 5.1.2.1. | Prüfung des Kumulationsverhaltens<br>von Trazodone                          | 59    |
| 5.1.2.2. | Eliminationskinetik für i.v. Applikation                                    | 64    |
| 5.1.3.   | Teil III                                                                    | 68    |
| 5.2.     | Ergebnisse des psychopathometrischen<br>Abschnitts.                         | 71    |

|          |                                                                                        |       |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 5.2.1.   | Auswertung der biographischen Variablen                                                | S. 71 |
| 5.2.2.   | Die Ergebnisse der psychopathometrischen Testverfahren                                 | 74    |
| 5.2.2.1. | Testergebnisse im Ltd                                                                  | 75    |
| 5.2.2.2. | Die Ergebnisse in der Erlanger Depressions-Skala                                       | 78    |
| 5.2.2.3. | Zur Auswertung der HAMILTON-Skala                                                      | 81    |
| 5.2.2.4. | Ergebnisse in der Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen                      | 85    |
| 5.3.     | Zusammenfassung der Ergebnisse                                                         | 88    |
| 6.       | Diskussion der Ergebnisse                                                              | 92    |
| 6.1.     | Besprechung der pharmakokinetischen Ergebnisse                                         | 92    |
| 6.2.     | Interpretation der psychopathometrischen Befunde                                       | 95    |
| 6.3.     | Vorschlag einer Synthese aus den pharmakokinetischen und psychopathometrischen Studien | 101   |
| 7.       | Zusammenfassung der Untersuchung                                                       | 104   |

---

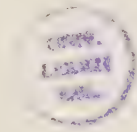
|                  |     |
|------------------|-----|
| Literaturangaben | 107 |
| Anhang           | 118 |



## 1. EINLEITUNG

Bereits aus dem Titel dieser Arbeit geht hervor, daß die abgehandelte Problematik sowohl Gegenstand der Pharmakologie als auch der Psychopathologie ist. Während Konzentrationsverlaufsuntersuchungen der pharmakokinetischen Tradition entstammen, sind psychopathometrische Testverfahren als Instrumente zur Differenzierung der Schweregrade psychopathologischer Krankheitsbilder und bis zu einem gewissen Grad der Erfassung der Pharmakodynamik aufzufassen.

"Unter Pharmakokinetik versteht man die Lehre von der quantitativen Auseinandersetzung zwischen einverleibtem Pharmakon einerseits und dem Organismus andererseits" (DOST, F. H. 1953). Die biologischen Vorgänge, die zwischen der Aufnahme und Ausscheidung eines Arzneimittels liegen, zu beschreiben, ist das wissenschaftliche Anliegen der Pharmakokinetik. Mit Hilfe biologischer und mathematischer Modelle sollen exakt definierte Parameter für verschiedene Stoffwechselvorgänge ermittelt werden. Damit gemeint sind z.B. die Geschwindigkeit der Absorption, die Verteilung einer Substanz im Blut und Gewebe, die metabolischen Umwandlungsprozesse sowie die endgültige Ausscheidung aus dem Organismus. Über die hier verwendeten Modellvorstellungen zur Ermittlung der genannten Größen wird an späterer Stelle noch ausführlich einzugehen sein (Abschnitt 4.5.1.). Bei fast allen pharmakokinetischen Parametern handelt es sich um Geschwindigkeitsangaben über die betreffenden Stoffwechselvorgänge. D.h. es werden Konzentrationsveränderungen des untersuchten Pharmakons im zeitlichen Verlauf gemessen. Daraus lassen sich Aussagen über das Schicksal einer "einverleibten" Substanz im Organismus treffen.



Neben der Beurteilung des Funktionszustandes einzelner Organsysteme ist durch pharmakokinetische Betrachtungen vor allem die Ermittlung von Resorptionsgrößen von entscheidender Bedeutung. Auf diese Weise läßt sich ein Zusammenhang herstellen zwischen klinisch-therapeutischer Wirksamkeit und Blutspiegelverlauf, und daraus wiederum mit der am Erfolgsorgan effektiven Konzentration (Bioverfügbarkeit) eines Medikaments.

Das Bedürfnis der Psychiatrie, neben der Einschätzung psychischer Störungen durch den Arzt objektivere Methoden einsetzen zu können, wird schon durch KRAEPELIN, E. (1893) zum Ausdruck gebracht. In diesem Zusammenhang meint Objektivität nicht nur die unterschiedlichen persönlichen Erfahrungen eines Arztes, sondern auch die terminologischen Unstimmigkeiten bei der Beschreibung psychischer Eigenschaften. Insbesondere für die Erforschung von Psychopharmaka ist es ein großes Anliegen, begriffliche Klarheit bei der Beurteilung des Therapieverlaufs zu schaffen. Ein probates Mittel zu diesem Zweck bietet die Operationalisierung psychopathologischer Befunde, wie sie durch die Verwendung psychopathometrischer Testverfahren erfüllt ist.

Etwa zur gleichen Zeit wie F. H. DOST im Jahre 1953 den Begriff "Pharmakokinetik" in die wissenschaftliche Terminologie einführte, begann H. H. WIECK die "Psychopathometrie" als Teilgebiet der Psychopathologie zu etablieren. Erstmals im Jahre 1956 verwendet WIECK den Ausdruck "Psychopathometrie" in der Festrede zu KURT SCHNEIDERS 75. Geburtstag. Definitionsgemäß meint Psychopathometrie die quantitative Erfassung des Ausmaßes psychopathologischer Störungen. Sie erhebt jedoch keine psychopathognostischen Ansprüche, d.h. psychopathometrische Verfahren sind nur bei gesicherter ärztlicher Diagnose anzuwenden.

Im Zusammenhang mit der systematischen Erforschung der Funktionspsychosen postulierte H. H. WIECK (1956, 1961, 1977) das Prinzip der homogenen Syndromdynamik, das auch für die endogene Depression gültig sein soll. Erst auf dieser Grundlage war die Entwicklung praktisch brauchbarer psychopathometrischer Testverfahren möglich geworden. Auf diese Weise kann z.B. aus dem Schweregrad der depressiven Hemmung auf das Ausmaß des Gesamtsyndroms geschlossen werden. So leisteten die Erfahrungen mit einem Hemmungstest (LUTZ, H. & WIECK, H. H. 1969) einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung des Leistungstests für endogene Depressionen (LtD) nach LEHRL, S. et al. (1977).

Dieser Test hat zusammen mit verschiedenen Fremd- und Selbstbeurteilungsverfahren in der vorliegenden Arbeit zur Beurteilung des Therapieverlaufs bei endogen depressiven Patienten unter Behandlung mit Trazodone gedient.

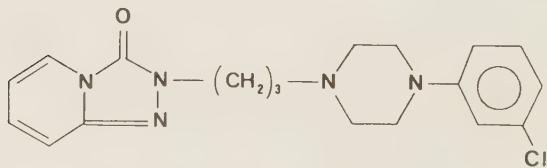
## 2. STAND DES PROBLEMS IN DER LITEFATUR

In dieser klinischen Untersuchung wurde das Pharmakon Trazodone (Thombran<sup>®</sup>) auf seine Wirksamkeit bei der Behandlung endogen depressiver Patienten geprüft.

### 2.1. Chemische Eigenschaften von Trazodone

Trazodone ist ein neueres, nicht-trizyklisches Anti-depressivum, welches im Jahre 1965 von PALAZZO, G. et al. in den F. Angelini Research Laboratories synthetisch hergestellt wurde. Unter der Code-Nr. AF 1161 wurden in den darauffolgenden Jahren eine Vielzahl klinischer Prüfungen durchgeführt, welche die chemischen, biochemischen und pharmakologischen Eigenschaften von Trazodone zeigten.

Trazodone ist eine Hydrochlorid-Verbindung mit folgender chemischer Bezeichnung: (2-(3-[4-(m-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-propyl)-s-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2H)-on-HCl. Es handelt sich somit um eine erste s-Triazolo 4,3-a Pyridin-Verbindung. Die Strukturformel



zeigt 4 Ringsysteme. Trazodone ist aber von seiner chemischen Grundstruktur her nicht als tetrazyklische Verbindung

zu bezeichnen. Es liegt kein typischer "Tri- bzw. Tetrazyklus" vor, wie ihn die bekannten tri- bzw. tetrazyklischen Antidepressiva besitzen (vgl. Abbildung 2.1).

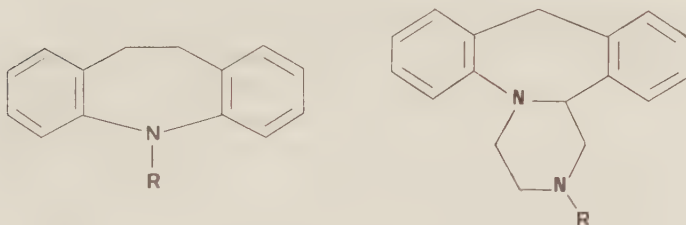
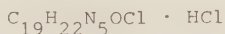


Abb. 2.1: Darstellung der Grundstruktur von tri- und tetrazyklischen Antidepressiva

Bei Trazodone handelt es sich vielmehr um eine nicht-klassifizierte antidepressive Substanz (BENKERT, O. & HIPPIUS, H. 1980). Ihre Summenformel lautet:



Vom Aspekt her handelt es sich bei Trazodone um ein weißes, kristallines Pulver. Es ist nur mäßig wasserlöslich und löslich in Chloroform.

Trazodone besitzt ein Molekulargewicht von 408.33 und einen Schmelzpunkt von 222-224° C.

Die Substanz zeigt ein Absorptionsmaximum der wässrigen Lösung für UV-Licht bei 315 nm.

## 2.2. Bisherige biochemisch-pharmakologische Befunde

### 2.2.1. Die Wirkung von Trazodone auf biogene Amine im Zentralnervensystem

Vor allen Dingen in Tierversuchen war seit Ende der sechziger Jahre der Einfluß von Trazodone auf den Katecholamin-Stoffwechsel nachgewiesen worden. SCHANBERG, S. M. et al. konnten 1968 die Verringerung von Noradrenalin im Gehirnextrakt von Ratten nachweisen, die mit 50 mg/kg Trazodone behandelt worden waren (zit. nach GARATTINI, S., 1974). Andere Untersuchungen zeigten, daß sich dieser Effekt auf den Hirnstamm beschränkt. Weitere Befunde über die Wirkung von Trazodone auf den Metabolismus der Katecholamine machen den Unterschied zum Einfluß von Reserpin auf den Noradrenalin-Stoffwechsel deutlich (GARATTINI, S., 1974). Darin begründen sich Zweifel an der Bedeutung von Trazodone hinsichtlich der Katecholaminhypothese im Rahmen einer Theorie der Depressionsentstehung.

Da die Kardiotoxizität trizyklischer Antidepressiva in einer Katecholamin-Hemmung gesehen wurde, sollte diese Möglichkeit auch für Trazodone untersucht werden. In vitro-Experimente zeigten, daß Trazodone Noradrenalin nur bei Dosierungen zu hemmen vermag, die in vivo nicht verwendet werden.

Die Behandlung von Versuchstieren mit Trazodone bei einer Dosis von 25 - 50 mg/kg zeigte nicht nur eine Konzentrationsabnahme von Noradrenalin, sondern auch von Dopamin (ANGELUCCI, L. und BOLLE, P. 1974). In dieser Hinsicht unterscheidet sich Trazodone von den trizyklischen Antidepressiva, die keinen Einfluß auf den Dopamin-Stoffwechsel haben sollen.

Ebenfalls im Gegensatz zur Wirkung vieler trizyklischer Antidepressiva, so z.B. Desipramin steht der Einfluß von Trazodone auf den Serotonin-Stoffwechsel (GHEZZI, D. et al. 1973). Manche trizyklischen antidepressiven Substanzen besitzen nur eine schwache oder überhaupt keine Hemmung auf den neuronalen Rücktransport ins präsynaptische Neuron im ZNS. Für Trazodone dagegen ist diese Hemmwirkung in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen worden (SILVESTRINI, B. et al. 1968; GHEZZI, D. et al. 1973 zit. nach GARATTINI, S. 1974). Trazodone ist ein wirksamer Serotonin-Antagonist, jedoch beruht seine Wirkung primär auf einer Blockierung der Serotonin-Rezeptoren des postsynaptischen Neurons (BENKERT, O. und HIPPIUS, H. 1980). Durch diesen Wirkmechanismus verringert sich die serotonerge zugunsten der noradrenergen Aktivität am Rezeptor, wodurch ein ähnlicher Effekt entsteht, wie bei der Hemmung des neuronalen Rücktransportes durch die trizyklischen Antidepressiva (MAJ, J. et al. 1978). So verursacht letztlich der Serotonin-Antagonismus von Trazodone ähnliche Auswirkungen wie Monoaminoxidase-Hemmung oder verminderte Wiederaufnahme ins präsynaptische Neuron durch trizyklische Antidepressiva.

Von therapeutischem Interesse erscheint in diesem Zusammenhang eine Überlegung von HELMCHEN, H. & LINDEN, M. 1980, inwieweit zur Differentialdiagnose depressiver Krankheitsbilder die Stoffwechselvorgänge biogener Amine herangezogen werden könnten. Diese Frage geht auf Untersuchungen zurück, die van PRAAG, H. M. 1974 zur Unterscheidung von Depressionen aufgrund Noradrenalin- und Serotonin-Mangels geführt hatten.

### 2.2.2. Der Metabolismus von Trazodone

Trazodone wird zu 90-100 % innerhalb von 3 Tagen zum größten Teil im Urin ausgeschieden. Der restliche Teil wird mit dem Stuhl eliminiert. Unverändert wird Trazodone nur in einem geringen Prozentsatz im Urin oder in den Faeces ausgeschieden. FUJITA, T. et al. & YAMATO, C. et al. (1973) berichten über ähnliche Ausscheidungsquoten (weniger als 3 %) von unverändertem Trazodone bei einer Dosierung von 4 mg/kg im Tierversuch.

Der Hauptanteil der Metaboliten wird als Glucuronide und Sulfate im Urin ausgeschieden. Die dünnschicht-chromatographische und massenspektrometrische Aufarbeitung erbrachte den Nachweis folgender Metaboliten (JAUCH, R. et al. 1976): Auch dabei konnte unverändertes Trazodone nur in geringen Mengen nachgewiesen werden.

- Bei einem ersten Abbauprodukt ist eine Hydroxylgruppe an den Chlorphenylring gebunden.
- Beim zweiten Metaboliten handelt es sich sehr wahrscheinlich um ein Dihydrodiol. Es konnte aber noch nicht endgültig geklärt werden, an welche Stelle des unveränderten Moleküls es gebunden ist.
- Als durch Spaltung und Oxidation aus dem ursprünglichen Molekül entstanden ist Metabolit 3 aufzufassen. Er entspricht einem synthetischen Propionsäurederivat, an die zweite  $\text{CH}_2$ -Gruppe ist an Stelle der beiden Ringsysteme ein Propionsäurerest substituiert.
- Der vierte Hauptmetabolit ist ein Stickstoff-Oxid, das durch Sauerstoffanlagerung am Chlorphenyl-Ring zustande kommt.

- Durch Hydroxylierung des Triazolo-Pyridin-Rings entsteht das fünfte Hauptabbauprodukt von Trazodone im Urin.

Diese Befunde bestätigen im wesentlichen die Untersuchungsergebnisse von BAIOCCHI, L. et al. (1973 ) und YAMATO, C. et al. (1973) zur Aufklärung des Metabolismus von Trazodone. Eine ausführliche Darstellung des Trazodone-Stoffwechsels findet sich in JAUCH, R. et al. (1976) und GARATTINI, S. (1974).

Über eine klinisch-pharmakologische Wirkung der angeführten Reaktionsprodukte aus der Biotransformation von Trazodone wird weder in den genannten Untersuchungen noch an anderer Stelle in der Literatur berichtet.

### 2.2.3. Pharmakokinetische Befunde zu Trazodone

In Tierversuchen konnten 1974 FUJITA, T. et al. nachweisen, daß für radioaktiv markiertes Trazodone 15 Minuten bzw. 3 Stunden nach peroraler Applikation von 4 mg/kg die höchsten Konzentrationswerte im Blut auftreten. Die Blutspiegelmaxima werden in dieser Untersuchung, abhängig von der Spezies der Versuchstiere mit 0.63 bzw. 1.08 ng Äquivalenten/ $\mu$ l angegeben.

In einer Studie an Normalpersonen von JAUCH, R. et al. 1976 werden die Maxima der Radioaktivität von markiertem Trazodone im Plasma nach 30 Minuten post applicationem (i.m. Gabe) und nach 50 Minuten p.a. (p.o. Gabe) erreicht. Bei intramuskulärer Applikation wurde ein Maximum von 0.72 ng Äquivalenten/ml Plasma, bei peroraler Verabreichung

von 0.65 ng Äquivalenten/ml gemessen. Vom Zeitpunkt des Maximums an nehmen die Konzentrationskurven der intramuskulären, intravenösen und peroralen Applikation annähernd den gleichen Verlauf. Die Einzelverläufe für die drei Gruppen von Normalpersonen sind in der Abbildung 5.1.1.2. dargestellt. Pharmakokinetische Studien von CATANESE, B. & LISCIANI, R., 1970 (zit. nach SAARMA, J., 1974) am Menschen ergaben dagegen etwas verzögerte Blutspiegelmaxima. Die Konzentrationswerte der Probanden erreichten Maximalwerte erst zwei Stunden nach oraler Applikation. 24 Stunden nach der Medikamenteneinnahme konnte kein Trazodone mehr im Blut nachgewiesen werden. In der bereits erwähnten Untersuchung an Normalpersonen von JAUCH, R. et al. 1976 wurden in einem Zeitraum von 24 - 72 Stunden p.a. immerhin noch 0.1 - 0.01 ng Äquivalente/ml Plasma festgestellt. Die Elimination der Radioaktivität mit dem Urin nach 72 Stunden wird mit etwa 75 % angegeben.

Tierversuche von FUJITA, T. et al. 1974 zeigten eine biphasische Elimination für Trazodone in der halblogarithmischen Darstellung der Konzentrationsabläufe. Es stellte sich eine schnelle Phase des Abbaus mit einer Halbwertszeit von 19.3 Minuten und eine langsame mit 5.9 Stunden heraus. Hingegen zeigten sich in der Untersuchung an Normalpersonen Eliminationshalbwertszeiten von 1.1 bis 1.4 Stunden in der schnellen, und 10.7 bis 13.9 Stunden in der langsamen Phase (vgl. Tabelle 5.1.2.2.). Die Unterschiede in den Halbwertszeiten waren sowohl abhängig von der Applikationsart, perorale, intravenöse oder intramuskuläre Gabe, als auch davon, ob die Versuchspersonen vor der Medikamenteneinnahme gegessen hatten oder nicht.

Die Eliminationskonstanten, sowie weitere Geschwindigkeitskonstanten für die Aufnahme von Trazodone wurden in der letztgenannten Studie nach zwei verschiedenen Kompartimentenmodellen errechnet. Für die intravenöse Applikation ließen sich die experimentell ermittelten Daten am besten mit einem Ein-Kompartimentensystem mit 2 Seitenkompartimenten (vgl. Abbildung 4.5.1.3.I) anpassen. Die Parameter für die perorale Aufnahme wurden am genauesten auf der Grundlage eines Zwei-Kompartimenten-Modells mit einem Seitenkompartiment bestimmt (dazu Abbildung 4.5.1.3. II). Auf die Auswertung experimentell bestimmter Konzentrationsverläufe mittels Kompartimentenanalyse und nicht-linearer Regressionsanalyse wird im Abschnitt 4.5.1. näher eingegangen.

#### 2.2.4. Die pharmakologischen Eigenschaften von Trazodone

Daß Trazodone besondere, noch nicht bis ins letzte identifizierte Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzt, wurde bereits einige Jahre nach seiner Synthetisierung von SILVESTRINI, B. (1968) herausgestellt. Jedoch ließ es sich nicht in die Reihe bisher bekannter Psychopharmaka einordnen.

BENKERT, O. & HIPPIUS, H. 1980 gliedern Trazodone als nicht-klassifiziertes Antidepressivum in ein Schema antidepressiv wirksamer Substanzen ein, wie es in der Tabelle 2.2.4 dargestellt ist.

| Substanzklassen | Beispiele<br>einzelner Substanzen | Hauptwirkungen                                                                                           |
|-----------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trizyklische    | Amitriptylin                      | depressionslösend,<br>anxiolytisch, dämpfend                                                             |
|                 | Imipramin                         | depressionslösend, psycho-<br>motorisch leicht aktivierend                                               |
|                 | Desipramin                        | depressionslösend, psycho-<br>motorisch stark aktivierend                                                |
|                 | Nortriptylin                      | depressionslösend, mäßig<br>antriebssteigernd                                                            |
| und             |                                   |                                                                                                          |
| tetrazyklische  | Maprotilin                        | antidepressiv und anxiolytisch                                                                           |
| Antidepressiva  | Mianserin                         | gegen vitale depressive<br>Störungen, leicht anxiolytisch                                                |
| Nicht-klassifi- | Nomifensin                        | gegen gehemmte und vital<br>gestörte Depression; psycho-<br>motorisch mäßig aktivierend                  |
| zierte Anti-    | Trazodone                         | antidepressiv, sedierend,<br>anxiolytisch                                                                |
| depressiva      | Viloxazin                         | gegen vitalgestörte und ge-<br>hemmte Depression; psycho-<br>motorisch etwas aktivierend                 |
| Monoamino-      | Kombination:                      |                                                                                                          |
| oxydasehemmer   | Tranlylcypromin +                 | depressionslösend, ausge-<br>prägt psychomotorisch<br>aktivierend                                        |
|                 | Trifluoperazin                    |                                                                                                          |
| Lithium-Salze   | Lithium-Acetat                    | prophylaktisch zur Rezidiv-<br>verhütung bei manisch-<br>depressiven und schizo-<br>affektiven Psychosen |
|                 | Lithium-Carbonat                  |                                                                                                          |
|                 | Lithium-Aspartat                  |                                                                                                          |
|                 | u.ä.                              |                                                                                                          |
| Neuroleptika    | Laevomepromazin                   | mit antidepressiver Wirkung;<br>psychomotorisch sehr stark<br>dämpfend                                   |
|                 | Chlorprotixen                     |                                                                                                          |
|                 | Thioridazin                       |                                                                                                          |
|                 | u.ä.                              |                                                                                                          |
| Tranquillantien | Benzocetamin                      | depressionslösend, psycho-<br>motorisch dämpfend                                                         |
|                 | Opipramol                         |                                                                                                          |

Tabelle 2.2.4: Schema antidepressiv wirksamer Psychopharmaka  
(nach BENKERT, O. und HIPPIUS, H. 1980)

Es sind heute eine Vielzahl pharmakologischer und biochemischer Wirkungen antidepressiver Substanzen bekannt. Dennoch ist insbesondere für die neueren Antidepressiva "letztlich der Mechanismus der antidepressiven Wirksamkeit bei einem depressiven Patienten noch nicht geklärt" (BENKERT, O. & HIPPIUS, H. 1980).

Seit seiner Entwicklung im Jahre 1965 ist die Wirksamkeit von Trazodone bei folgenden Patientengruppen untersucht worden:

- endogene und psychogene agitierte und gehemmte Depressionen; Altersdepression; Depressionen mit und ohne ängstliche Komponenten
- neurotische, somatogene (bei verschiedenen körperlichen Grunderkrankungen), präoperative Angstzustände
- Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis
- geriatrische Patienten mit den Symptomen Desorientiertheit und Gedächtnisstörungen.

BRAVACCIO, F. et al. (1967), sowie POZZI, O. et al. (1967) fanden aufgrund verschieden angelegter Untersuchungen die Wirksamkeit von Trazodone bei endogenen Depressionen ohne Vorhandensein ängstlicher Komponenten heraus. Andere Autoren stellen den therapeutischen Effekt von Trazodone gerade bei ängstlichen Depressionen in den Vordergrund (MAGGINI, C. et al. 1969; CONTI, L. et al. 1969, zit. nach SAARMA, J. 1964). Wiederum in anderen Untersuchungen ergaben sich keine Unterschiede in der Behandlung endogener Depressionen mit oder ohne ängstliche Komponenten (AMIN, M. et al. 1973; BAN, T. A. et al. 1973).

Über positive Ergebnisse bei der Behandlung psychogener Depressionen mit Trazodone berichten CONTI, L. et al. 1969 sowie DI GIUSEPPE, B. et al. 1970.

In einer Vergleichsuntersuchung von Trazodone und Imipramin wurde die Gleichwertigkeit beider Substanzen festgestellt. Hinsichtlich der positiven Beeinflussung von endogenen, reaktiven und neurotischen Depressionen sowie von Involutionsdepressionen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Trazodone und Imipramin gefunden (ECKMANN, F. & VOELKEL, A. 1977). In einer ähnlich angelegten Studie wiesen GERSHON, S. et al. 1978 die Überlegenheit von Trazodone gegenüber Imipramin bei endogen depressiven Patienten nach. Diese Autoren heben auch die signifikant geringeren Nebenwirkungen von Trazodone hervor, da dieses keine anticholinergischen Wirkungen hat. CASSANO, G. B. et al. (1974) konnten zeigen, daß Trazodone einen positiven Einfluß besonders auf die Symptome depressive Verstimmung, Interessenverlust, "psychische und somatische" Angst ausübt. Imipramin hatte einen günstigeren Einfluß nicht nur auf depressive und ängstliche Symptomatik, sondern auch auf Schlaflosigkeit, auf gastrointestinale und Allgemeinsymptome und Depersonalisationserscheinungen. In dieser Untersuchung wurde zur Messung des Therapieerfolgs die Depressionsskala nach HAMILTON, M. (1960) verwendet.

In einer vergleichenden Studie mit Trazodone und Amitriptylin wurden von BAN, T. A. et al. 1974 Patienten mit reaktiven und endogenen Depressionen untersucht. Dabei zeigte sich ein höherer Prozentsatz gebesserter und ein geringerer Prozentsatz unverändert gebliebener Patienten, die mit Trazodone behandelt worden waren. Außerdem wurden ein schnellerer Wirkungseintritt sowie eine niedrigere Nebenwirkungsquote

für Trazodone gegenüber Amitriptylin angegeben. Über eine weitere Untersuchung zum Vergleich von Trazodone und Amitriptylin berichtete LAPIERRE, Y. D. 1977. Anhand psychopathometrischer Skalen und psychophysiologischer Parameter wurden die Behandlungserfolge bei gehemmten und agitierten Depressionen mit beiden Substanzen gegenübergestellt. In den psychopathometrischen Verfahren zeigten sich im wesentlichen folgende Befunde: Trazodone hat eine bessere Wirkung bei gehemmter Depression gegenüber Amitriptylin. Umgekehrt verhält sich die Wirkung bei Patienten mit agitierter Depression, bei denen mit Amitriptylin bessere Ergebnisse erzielt wurden. Die Ermittlung der psychophysiologischen Parameter erbrachte nur unwesentliche Unterschiede im Vergleich der antidepressiven Wirksamkeit bei den mit Trazodone und Amitriptylin behandelten Patientengruppen. In dieselbe Richtung weisen Ergebnisse von ECKMANN, F. et al. (1978). Bei Verwendung der Depressionsskala nach HAMILTON, M. (1960) und der Befindlichkeitsskala nach v. ZERSSEN, D. (1976 ) wurden keine Unterschiede zwischen Trazodone und Amitriptylin bei der Behandlung endoreaktiver, reaktiver, neurotischer und involutiver Depressionen festgestellt.

Über die Wirksamkeit von Trazodone bei neurotischen Angstzuständen gehen die Meinungen auseinander. BRAVACCIO, F. et al. (1967) und TANSELLA, M. und DELLO RUSSO, G. (1969) konnten keine anxiolytischen Effekte erkennen. Von anderen Autoren hingegen wird eine ebenbürtige oder sogar bessere Wirkung von Trazodone gegenüber Tranquillantien vom Benzodiazepin-Typ herausgestellt (zit. nach SAARMA, J. 1974).

Bei der Behandlung somatischer Angstzustände bei kardialen, gastrointestinalen oder pulmonalen Grunderkrankungen wird über gute anxiolytische Effekte von Trazodone berichtet. Des weiteren konnte bei präoperativen Ängsten eine ausreichende Distanzierung erzielt werden. Eine umfassende Zusammenstellung bisheriger Befunde über die Wirksamkeit von Trazodone bei depressiven und/oder ängstlichen Patienten findet sich bei SAARMA, J. (1974).

Die Anwendung von Trazodone bei schizophrenen Erkrankungen brachte keine überzeugenden Erfolge. Ebenso bei vorherrschender Symptomatik wie Desorientiertheit und Merkfähigkeitsstörungen geriatrischer Patienten konnten mit Trazodone, abgesehen von einer sedierenden Wirkung, keine wesentlichen Besserungen erzielt werden.

Zusammenfassend läßt sich mit POHLMEIER, H. (1980) feststellen: Trazodone besitzt eine depressionslösende, anxiolytische und leicht sedierende Wirkung, dagegen keine Antriebssteigerung. In der schematischen Anordnung antidepressiver Substanzen nach KIELHOLZ, P. (1966) steht es "etwas rechts von der Mitte ..... in der Nähe des Amiotriptylin".

### 2.3. Psychopathometrische Verfahren bei der klinischen Prüfung von Antidepressiva

Ausgehend vom Selbstverständnis der Psychopathometrie, nämlich zur Ermittlung von Schweregradunterschieden psychischer Störungen geeignet zu sein (WIECK, H.H.; STÄCKER, K.-H. 1965), bieten derartige Meßverfahren in der Therapiekontrolle un-

schätzbare Vorteile. Gerade bei klinischen Psychopharmakaprüfungen kommt es auf die Erfassung des Verlaufs psychopathologischer Erscheinungen an. Deshalb finden psychopathometrische Skalen und Tests - im Gegensatz zu psychometrischen Verfahren, die zur Zustandsbeschreibung überdauernder Merkmale von Normalpersonen dienen - ein breites Anwendungsgebiet. Auf die Probleme der Objektivität psychopathometrischer Messungen im Vergleich zu Urteilen erfahrener oder weniger erfahrener Psychiater soll hier nicht näher eingegangen werden. Dazu finden sich ausführliche Erörterungen bei ARNOLD, K. (1979), KINZEL, W. (1974) und schon 1951 bei SCHULTE, W. Daraus darf man weder auf einen psychopathognostischen Anspruch der Psychopathometrie schließen (WIECK, H.H. 1977; KINZEL, W. 1974; LEHRL, S. 1979), noch dürfen differentialdiagnostische Entscheidungshilfen erwartet werden.

Unter psychopathometrischen Meßverfahren können sowohl Fremdbeurteilungsskalen als auch Selbstbeurteilungs- und Leistungsverfahren verstanden werden. Dabei sind dem Beurteilungsverfahren "globales Arzturteil" gegenüber mit seinen Ausprägungen "gebessert - unverändert bzw. nicht gebessert - verschlechtert" hinsichtlich der Objektivität eines Meßinstruments Zweifel durchaus berechtigt. Es erhebt sich die Frage, ob es überhaupt als Fremdbeurteilungsskala im psychopathometrischen Sinn bezeichnet werden sollte. Streng statistisch betrachtet "mißt" dieses Verfahren jedoch auf dem gleichen Skalenniveau wie die Mehrzahl der hier verwendeten Tests. Die meisten in dieser Untersuchung angewandten Meßinstrumente erfüllen die Kriterien der Psychopathometrie. D.h., die genannten Beurteilungsverfahren sind in der Lage, den Schweregrad der in Rede stehenden psychopathologischen Erscheinungen, hier depressive Symptome im Rahmen endogener Depressionen, zu messen. In jedem Fall ist eine ärztliche Entscheidung

über die Diagnose unabdingbare Voraussetzung ihrer Anwendbarkeit. Entgegen der Auffassung LIENERTs werden die eingesetzten Meßverfahren gelegentlich zusammenfassend als psychopathometrische Teste bezeichnet (LIENERT, G. A. 1967). Dies obwohl für einige Selbstbeurteilungsskalen noch keine Normierung vorliegt. Auch für die Depressions-Skala nach HAMILTON, M. (1960) wurden bisher für den deutschsprachigen Raum noch keine gültigen Normen erstellt. Demgegenüber ist anzumerken, daß die Normierung psychopathometrischer Verfahren wegen der größeren zeitlichen Schwankungen psychischer Störungen im Vergleich zu psychologischen Tests wesentlich schwieriger ist. Die psychologische Diagnostik befaßt sich im wesentlichen mit relativ zeitkonstanten psychischen Merkmalen (z.B. Intelligenz, Persönlichkeitsstruktur u.ä.). Die Psychopathometrie hingegen hat es mit Störungen zu tun, die sich in einer wesentlich kürzeren Zeitspanne - innerhalb weniger Stunden bis Tage - in ihrem Schweregrad verändern können. (Lehrl, S.1979). Deshalb sind Testverfahren, die per definitionem Schweregradveränderungen im zeitlichen und/oder therapeutischen Verlauf messen, ganz besonders für psychopharmakologische Wirksamkeitskontrollengeeignet.

Die Wirksamkeit von Trazodone bei der Behandlung von Depressionen wurde in verschieden angelegten Untersuchungen mit psychopathometrischen Meßverfahren geprüft. Studien, welche als Erfolgskriterien ausschließlich das "globale Arzturteil" heranziehen, bleiben hier wegen der oben erhobenen Zweifel unberücksichtigt. Von den in dieser Untersuchung eingesetzten Testen werden in der Literatur für die Therapiekontrolle von Trazodone am häufigsten die HAMILTON-Depressionsskala und die Befindlichkeitsskala nach D.v.ZERSSEN erwähnt. So berichtet JUNG, H. (1979) über einen Behandlungserfolg mit Trazodone bei 53 % ihrer

Patienten bei einer Dosierung von 150-300 mg/die. Es waren endogene, endoreaktive, neurotische und Altersdepressionen in die Stichprobe aufgenommen worden. Eine differenzierte Beurteilung des Therapieerfolgs hinsichtlich der unterschiedlichen Depressionsformen ergab keine wesentlichen Unterschiede. SAARMA, J. et al. untersuchten 1975 eine Stichprobe, die sich aus verschiedenen Krankheitsbildern des depressiven Formenkreises zusammensetzte. Die besten Behandlungserfolge zeigten sich bei der Gruppe endogener und psychogener Depressionen. Für Patienten denen Trazodone in einer Dosierung von 200 mg über 5 - 6 Wochen oral verabreicht worden war, ergab sich eine Besserung in 89 % der Fälle. Eine zweite Gruppe war mit 100 mg in einer intravenösen Dauertropfinfusion über 5 - 15 Tage behandelt worden; in dieser wird die Besserungsrate mit 74 % angegeben. 1974 veröffentlichte PARIANTE, F. eine Studie, in der die Verträglichkeit und die therapeutische Wirksamkeit von Trazodone als Infusion geprüft werden sollte. Die meisten seiner Patienten litten an endogenen und endoreaktiven Depressionen und erhielten für 7 - 21 Tage zwei- oder dreimal 100 - 200 mg/die intravenös. Es wurde u.a. die HAMILTON-Depressions-Skala zur Beurteilung des Therapieerfolgs verwendet. Bereits innerhalb der ersten 7 Behandlungstage zeigte sich eine signifikante Besserung bei 16 der untersuchten 21 Symptome dieser Fremdbeurteilungsskala. BAN, T. A. et al. berichteten 1973 über einen signifikanten Behandlungserfolg mit Trazodone bei depressiven Patienten. Auch in dieser Untersuchung wurde neben anderen die HAMILTON-Depressions-Skala eingesetzt. Anhand dieser Skala zeigte sich der positive Therapieerfolg bereits nach zwei Behandlungstagen.

Über die anderen in dieser Untersuchung verwendeten Beurteilungsverfahren und Leistungstests zur Therapiekontrolle bei einer Behandlung mit Trazodone liegen keine Publikationen vor.

### 3. FRAGESTELLUNG DER UNTERSUCHUNG

Wie bereits in der Einleitung zur vorliegenden Arbeit angedeutet, befaßt sie sich mit Problemen der Pharmakokinetik und der Psychopathometrie. Deshalb wurden bei einer Gruppe endogen depressiver Patienten sowohl Plasmaspiegelbestimmungen von Trazodone als auch eine Reihe psychopathometrischer Testverfahren durchgeführt.

Eine andere Patientengruppe mit derselben Diagnose wurde ebenfalls mit Trazodone behandelt. In dieser Gruppe wurde allerdings auf die Plasmaspiegelbestimmungen verzichtet. Bei allen Patienten wurden außer den Testverfahren globale Arztbeurteilungen und routinemäßige Labordaten erhoben, aufgetretene Nebenwirkungen registriert, sowie Elektrokardiogramme abgeleitet. Letztere zur Überwachung eventuell auftretender kardiotoxischer Nebenwirkungen von Trazodone.

Ziel dieser offen angelegten klinischen Studie war die Erfassung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trazodone bei Patienten mit endogener Depression. Bereits aus den Literaturberichten im vorangehenden Abschnitt geht die Wirksamkeit von Trazodone als Antidepressivum und Anxiolytikum hervor.

Die gesamte Untersuchung läßt sich in zwei Hauptproblem-bereiche aufgliedern: der psychopathometrische Teil beschäftigt sich mit den Testergebnissen der Gesamtstichprobe. Dieser Teil hat im wesentlichen die Wirksamkeitskontrolle von Trazodone mittels psychopathometrischer Testverfahren zum Inhalt. Des weiteren wird darin aber auch der Versuch unternommen, bestimmte Verlaufstypen und in diesem Zusammenhang "Responder-Typen"

auf Trazodone bei wiederholten Testungen zu ermitteln. Dies wird im einzelnen in der Arbeit von OTT, C. (1981) dargestellt. Die theoretische Herleitung von Konfigurations- oder Verlaufstypen ist näher ausgeführt in KRAUTH, J. und LIENERT, G.A. (1973). Eine praktische Anwendungsmöglichkeit in der psychopharmakologischen Forschung wird in der Untersuchung von BLAHA, L. et al. 1979 aufgezeigt.

Der hier abgehandelte Problembereich der Studie läßt sich wiederum in mehrere Gesichtspunkte einteilen:

1. Pharmakokinetische Betrachtung einer Teilstichprobe von 7 Patienten - im weiteren als Kinetik-Patienten bezeichnet. In dieser Gruppe wurden außer wiederholten Testungen Blutabnahmen in regelmäßigen Zeitabständen zur Plasmaspiegelbestimmung von Trazodone durchgeführt. Letztere zum Zweck der Ermittlung von Resorptionsunterschieden, zur Feststellung veränderter Blutspiegelwerte bei Langzeitbehandlung und bei unterschiedlicher Applikationsart sowie zur Erstellung einer Eliminationskinetik. Diese Punkte sind bei der Darstellung der Untersuchungshypothesen noch eingehender zu spezifizieren.

Aus einer früheren Untersuchung von JAUCH, R. et al. 1976 zur Pharmakokinetik von Trazodone standen die Plasmaspiegelverläufe und die wichtigsten Parameter für Normalpersonen zur Verfügung. Somit war die Möglichkeit eines Vergleichs mit unseren Patienten gegeben.

2. Die Teilstichprobe der Kinetik-Patienten sollte mit den restlichen Patienten der Gesamtstichprobe hin-

sichtlich der Wirksamkeit der untersuchten Substanz verglichen werden. Es wurde hier von der Überlegung ausgegangen, inwieweit die Ergebnisse aus der Kinetik-Studie auf die Restgruppe übertragbar seien. Es stellt sich die Frage, ob sich aufgrund der biographischen Variablen und der psychopathometrischen Parameter die Plasmaspiegelverläufe der 7 Kinetik-Patienten in etwa auch für die restlichen Patienten annehmen lassen.

Als mögliche Ursache für Unterschiede im Sinne einer Verbesserung bei den Patienten der Kinetik-Gruppe könnte eine vermehrte Zuwendung, bedingt durch die häufigen Blutabnahmen diskutiert werden. Eine Veränderung des psychopathologischen Zustands, gemessen anhand der psychopathometrischen Tests könnte bei gleicher Behandlung bzw. Dosierung auf einen sog. Hawthorne-Effekt zurückgeführt werden. Es handelt sich dabei um einen systematischen "Versuchspersonenfehler", um einen experimentellen Fehler also. Allein durch die Tatsache, daß Versuchspersonen um ihre Teilnahme an einer Untersuchung wissen, können sie durch ihr Verhalten die abhängigen Variablen unbewußt im Sinne der Untersuchungshypothese verändern. Getestet wurden zwar alle Patienten, aber mehr Aufmerksamkeit und Zuwendung haben ohne Zweifel die Kinetik-Patienten erfahren.

3. Schließlich wurde der Versuch unternommen, in einer Zusammenschau der Plasmaspiegelbestimmungen und der psychopathometrischen Testwerte eine Synthese der Ergebnisse beider Forschungsmethoden zu erreichen.

#### 4. METHODIK

##### 4.1. Beschreibung der Stichproben

Für die hier vorgelegte und für die Arbeit von OTT, C. 1981 wurden nach einem gemeinsamen Untersuchungsplan 29 Patienten in eine offen angelegte klinische Studie aufgenommen.

Bei einer Teilstichprobe von 7 Patienten wurde nach dem in Tabelle 4.1.1. dargestellten Zeitplan jeweils 10 ml Blut abgenommen. Die Auswahl der 7 Kinetik-Patienten beruhte auf der Freiwilligkeit ihrer Mitarbeit nach sachgemäßer Aufklärung über den Versuchsablauf. Außerdem war für diesen Teil der Untersuchung eine Altersbeschränkung von 20 - 55 Jahren vorgegeben. Bei der Auswahl der übrigen Patienten spielte das Alter keine Rolle.

Es wurden die folgenden biographischen Variablen erhoben: das Alter der Patienten, die Dauer der Depression bis zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie sowie die Anzahl bisheriger Phasen. Die Mittelwerte dieser Variablen sind zusammen mit den Ergebnissen im Mehrfachwahl-Wortschatztest-B (MWT-B) nach LEHRL, S. (1976) in der Tabelle 5.2.1.1. aufgeführt.

|            | Stunden post applicationem                                              |
|------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Teil I     | 0 0.5 1.0 1.5 2.0 4.0 6.0 8.0 9.0<br>10.0 12.0 24.0                     |
| Teil II.1. | vom 2. bis 9. Untersuchungstag Blutabnahmen<br>jeweils vor der Infusion |
| Teil II.2. | 0 2.08 2.16 2.5 3.0 4.0 6.0 8.0 10.0 26.0                               |
| Teil III   | 0 1.0 2.0 4.0 6.0 8.0 24.0                                              |

Tabelle 4.1.1. : Zeitplan für die Blutabnahmen des Kinetik-  
Teils der Studie. Vom 2. bis 9. Behand-  
lungstag wurde nur einmal um 7.00 Uhr vor  
der Infusion Blut abgenommen, Teil II.1.  
Teil II.2. entspricht dem 10. Behandlungstag.

#### 4.2. Medikation

Die sieben Kinetik-Patienten erhielten am ersten Behandlungs-  
tag 50 mg Thombran<sup>®</sup> peroral um 7.00 Uhr morgens. Vom zweiten  
bis zum zehnten Behandlungstag wurde bei allen Patienten  
eine Infusionstherapie mit einer Dosierung von 100 - 300 mg  
je nach Bedarf durchgeführt. Vom 11. Tag an folgte bei den  
Kinetikpatienten eine zwölf-tägige perorale Applikation von  
3 x 100 mg (1-0-2) Trazodone mit darauffolgender zweitägiger  
Placebo-Gabe. Am 23. Behandlungstag bekamen die sieben  
Kinetikpatienten wiederum 50 mg p.o. morgens 7.00 Uhr. Die  
Dosierung der restlichen Patienten erfolgte nach einem ähn-  
lichen Schema, aber mit individuell als notwendig erachteten  
Veränderungen. Der Applikationsplan ist im Einzelnen der  
Tabelle 4.1.2. zu entnehmen.

| Applikationsart<br>bzw. Dosierung   | Behandlungstag |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------------------|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                                     | 1              | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
| 50 mg p.c.                          | x              |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 100 mg/250 ml NaCl<br>über 2 h i.v. |                | x | x |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 200 mg/250 ml NaCl<br>über 2 h i.v. |                |   |   | x | x | x |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 300 mg/250 ml NaCl<br>über 2 h i.v. |                |   |   |   |   |   | x | x | x | x  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 100 mg - 0 - 200 mg<br>p.o.         |                |   |   |   |   |   |   |   |   |    | x  | x  | x  | x  | x  | x  | x  | x  | x  | x  |    |    |    |    |
| Placebo 1-0-2                       |                |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | x  | x  |    |    |

Tabelle 4.1.2. : Applikationsplan für die sieben Kinetik-Patienten.

Die Dosierung zwischen dem 2. und 20. Behandlungstag konnte je nach dem psychopathologischen Zustand der Patienten variiert werden. Die Dosierung für die restlichen Patienten erfolgte nach dem in der Arbeit von OTT, C. 1981 dargestellten Schema.

Am 1. Behandlungstag sollten die Kinetikpatienten erst um 10.00 Uhr ein Standardfrühstück mit zwei belegten Brötchen (Wurst, Käse) und Tee (100 ml) bekommen. Das Mittagessen sollte um 12.00 Uhr eingenommen werden. Danach sollten keine Beschränkungen mehr erfolgen.

#### 4.3. Untersuchungsverfahren

##### 4.3.1 Blutentnahmen

Nach dem in Tabelle (s. S. 25) angegebenen Zeitplan wurden bei jedem der sieben Kinetikpatienten insgesamt 36 x 10 ml Blut abgenommen. Die Blutentnahmen erfolgten aus einer Armvene mittels eines flexiblen Dauervenenkatheters "Angiocath" der Firma Deseret (Länge 5,1 cm, Durchmesser 1,1 mm). Diese Katheter konnten bis zu maximal 4 Tagen zur Blutentnahme verwendet werden. Somit wurde die Belastung für die Patienten so gering wie möglich gehalten. Nach jeder Blutentnahme wurden 2 ml Heparin gegeben, um eine Thrombosierung des Venenkatheters zu verhindern. In Monovetten der Firma Sarstedt "Heparinat  $\text{NH}_4$ " wurde das Blut unmittelbar nach der Gewinnung etwa 10 Minuten lang bei 4000 U/min zentrifugiert, in Röhrchen übergeführt und bei ca.  $-20^{\circ}\text{C}$  eingefroren.

##### 4.3.2. Aufarbeitung der Blutproben

Bereits in früheren klinischen Studien mit anderen Pharmaka hat sich gezeigt, daß Bestimmungsfehler bei der Konzentrations-

messung durch zu große Zeitabstände zwischen Blutentnahme und Serumaufbereitung auftreten können. So besteht die Möglichkeit einer Serumverunreinigung zu einem späteren Zeitpunkt, beispielsweise durch Nachgerinnung. In solchen Fällen kommt es zu streuenden Analysenergebnissen, für die dann trotz Mehrfachbestimmung keine gesicherten Mittelwerte erhalten werden können.

Dieser Vorgang kann für die hier vorliegende Untersuchung nicht sicher ausgeschlossen werden. Bei der Serumaufarbeitung wurden in vielen Proben unserer Patienten Rückstände gefunden, die sich auch durch mehrmaliges Zentrifugieren nicht beseitigen ließen. Es bleibt anzumerken, daß in dieser Untersuchung die erste Blutentnahme am 19.6.1979, die letzte am 25.3.1980 erfolgte; die gemeinsame Auswertung aller entnommenen Proben konnte aus technischen Gründen erst im Juli 1980 durchgeführt werden.

Zur säulenchromatographischen Aufarbeitung der Seren wurden die folgenden Lösungen verwendet:

- 0,1 molare Natronlauge p.A.
- Stamm-Lösung Trazodone-Hydrochlorid 10 mg/20 ml
- Stamm-Lösung Interner Standard AR-K-15-Hydrochlorid 100 mg/10 ml
- Hexan/Iso-Amylalkohol p.A. Ware 90/10

Zu 1 ml Serum wurden 1 ml 0,1 normale Natronlauge sowie 50 µl der Internen Standard-Lösung hinzugefügt. Die interne Standardlösung entspricht einer relativierten Lösung von

Trazodone mit geringfügig veränderter chemischer Grundstruktur und Molekulargewicht, aber mit gleicher Extinktionswellenlänge wie Trazodone. Dazu wurden 5 ml Hexan/Iso-Amylalkohol (90/10) gegeben. Die so vorbereitete Lösung mußte 15 Minuten geschüttelt werden. Danach wurden die Proben bei  $4000 \text{ UpM}^{-1}$  10 Minuten lang zentrifugiert. Sodann mußte die organische Phase abpipettiert und in Konzentrationsgläser übergeführt werden. Danach wurde die organische Phase bei  $37^{\circ} \text{C}$  bis zur Trockne im Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wurde dann in  $40 \mu\text{l}$  Methanol aufgenommen und  $20 \mu\text{l}$  davon in das Meßsystem injiziert.

Die Meßvorrichtung und der Meßvorgang kann im einzelnen den Abbildungen 4.3.2.1. und 4.3.2.2. entnommen werden.

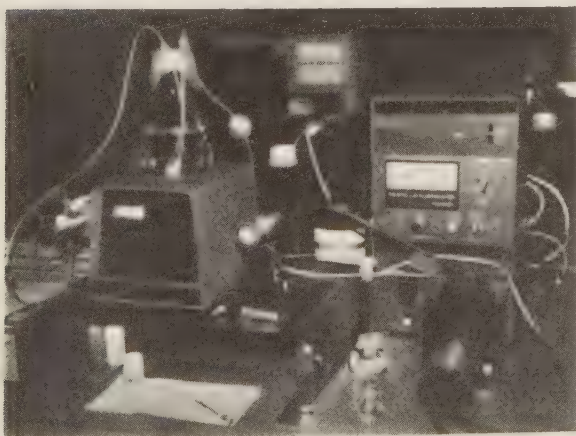


Abb.4.3.2.1.:Apparativer Aufbau des Meßsystems

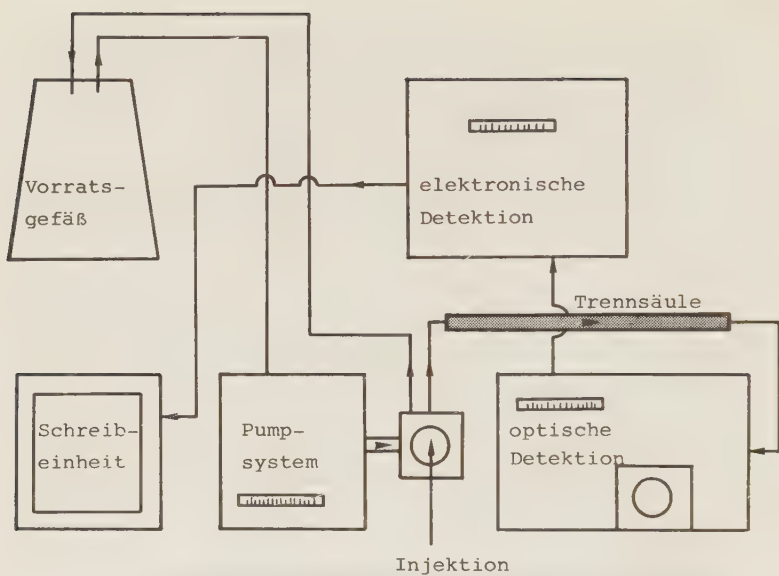


Abb.4.3.2.2.:Schematische Darstellung der Meßanordnung

Beschreibung der zur Messung verwendeten Geräte: Zur Eingabe der Meßlösung in das Detektionssystem wurde eine Pumpe der Fa. Altex Modell 110 A verwendet. Der Fluß durch die Trennsäule wurde durch das Injektionssystem Rheodyne 7125 gesteuert. Die Konzentrationsbestimmung als solche erfolgte über einen fluorimetrischen Detektor Kontron SFM 22. Von hier aus wurde durch die elektrischen Impulse eine Schreib-einheit angesteuert.

---

Für den Gesamtaufbau des Meßsystems, für die Aufarbeitung und Auswertung der Proben sei an dieser Stelle Herrn Dr. Messer von der Fa. Bioscientia, Ingelheim herzlich gedankt.

#### 4.3.3. Chromatographische Bedingungen

Die vorher beschriebene Meßlösung wurde säulenchromatographisch aufgetrennt. Das in die Säule eingebrachte Eluens enthielt ca. 79,5 % Methanol, 20 % Wasser und 0,5 % Triäthylamin. Die Säule hatte eine Länge von 250 mm, bei einem Innendurchmesser von 4,6 mm. Darin befand sich als Trägermaterial Polygosil C 18 der Fa. Mackery/Nagel. Dieses besteht aus porösem Siliziumoxid  $\text{SiO}_2$  (Kieselgel). 1 g dieses Materials bietet eine Oberfläche von  $300 \text{ m}^2$ , ein Baustein davon hat einen Durchmesser von etwa  $10 \mu\text{m}$ . Der Inhalt der Säule an Trägermaterial betrug insgesamt etwa 1,5 - 2,5 g. Die Abbildung 4.3.3. zeigt die Strukturformel von Polygosil C 18, das einen polaren und einen nicht-polaren Anteil enthält.

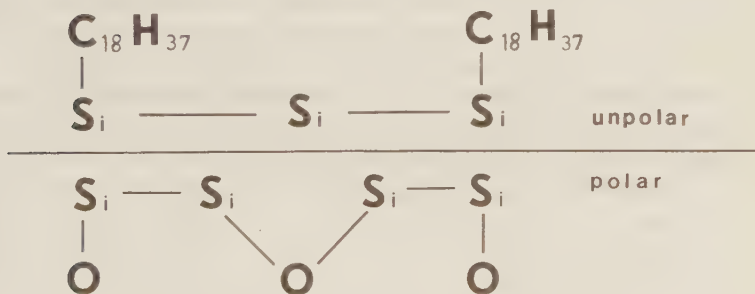


Abb. 4.3.3.: Strukturformel von Polygosil.

Vor jeder Bestimmung wurde die Meßvorrichtung geeicht, indem die interne Standardlösung mit einer definierten Lösungsmenge von Trazodone verglichen wurde. Unter Berücksichtigung dieses Konzentrationsverhältnisses wurde dann in allen Proben die gesuchte Menge an Trazodone ermittelt.

#### 4.3.4. Die psychopathometrischen Testverfahren

In dieser Untersuchung kamen sowohl mehrere Leistungstests als auch Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen zur Anwendung. Die Tabelle 4.3.4. gibt eine Übersicht über die eingesetzten Testverfahren.

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leistungstests           | Leistungstest für endogene Depressionen (LtD), Subjektives Zeitquant (SZQ), Zahlen- und Buchstaben-Nachsprechen (ZN/BN), Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B)                                                                                                                       |
| Selbstbeurteilungsskalen | Erlanger Depressions-Skala (EDS), Syndrom-spezifische Skalen: Tagesverlauf, Skala für vegetative Funktionsstörungen (SVF), Schmerz-Kurz-Skala (SKS), Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen (SasM), Angst- Aggressivitäts-Skala (AAS), Befindlichkeits-Skala (Bf-S/Bf'-S) |
| Fremdbeurteilungsskalen  | HAMILTON-Depressions-Skala (HamD), globales Arzturetil                                                                                                                                                                                                                             |

Tabelle 4.3.4.: Zusammenstellung der Testverfahren

Der Mehrfachwahl-Wortschatztest (MWT-B) nach LEHRL, S. (1976) wurde bei allen Patienten deshalb durchgeführt, weil nur von einem bestimmten Intelligenzquotienten (IQ 90) an die Leistungs- und Selbstbeurteilungsverfahren sinnvoll zu interpretieren sind. Eine ausführliche Beschreibung der in dieser Untersuchung durchgeführten Testverfahren findet sich in der Arbeit von OTT, C. (1981). Die Testvorlagen sind im Original auf S. 132 im Anhang abgebildet.

#### 4.3.5. Sonstige Untersuchungen

Bei allen Patienten wurde routinemäßig vor und nach der klinischen Prüfung eine Reihe von Laborparametern ermittelt. Im einzelnen wurden folgende Bestimmungen durchgeführt: Blutbild einschließlich Differentialblutbild, Gesamtbilirubin, Kreatinin, GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Cholesterin, Gesamteiweiß und Zucker. Außerdem wurden Urinstatus, Blutdruck und Herzfrequenz ermittelt sowie ein Elektrokardiogramm aufgezeichnet.

Zweck dieser Untersuchung war die Erfassung von Nebenwirkungen von Trazodone. Patienten bei denen schon im Anfangsscreening Befunde erhoben wurde, blieben von der Untersuchung ausgeschlossen. Am Ende der Prüfung aufgetretene Abweichungen vom Ausgangswert sind im Abschnitt "Nebenwirkungen" näher ausgeführt. Ansonsten wurde keine weitere Auswertung der obengenannten Untersuchungsergebnisse vorgenommen.

#### 4.4. Die Hypothesen

Der nachfolgende Teil der Gesamtuntersuchung läßt sich, wie in den vorherigen Ausführungen bereits angedeutet, nach 2 Hauptproblemen aufgliedern: erstens in einen pharmakokinetischen und zweitens in einen psychopathometrischen Abschnitt.

##### 4.4.1. Formulierung der Hypothesen zum pharmakokinetischen Abschnitt

###### Teil I

H 1: Lassen sich Unterschiede hinsichtlich der Resorption zwischen den 7 Kinetik-Patienten nach peroraler Verabreichung von 50 mg Trazodone nachweisen.

Durch eine Gegenüberstellung der Flächen unter den Konzentrationsverlaufskurven der 7 Kinetik-Patienten und von Normalpersonen soll die Resorption von 50 mg Trazodone in beiden Gruppen verglichen werden.

Ist es durch einen interindividuellen Flächenvergleich zwischen den Kinetik-Patienten möglich, zwei Gruppen mit unterschiedlicher Resorption herauszufinden (bad-good-resorbers)?

H 2: In den Ergebnissen der Kompartimentenanalyse für Patienten mit endogener Depression und für Normalpersonen zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Insbesondere die Invasions- und Eliminationshalbwertszeiten sind in beiden Teilstichproben gleich. Die Werte für Normalpersonen, die mit 25 mg Trazodone p.o., i.v. und i.m. behandelt wurden, sind einer Untersuchung von JAUCH, R. et al. 1976 entnommen.

## Teil II

- H 3: Lassen sich bei täglicher Infusion von 100 - 300 mg Trazodone über einen Zeitraum von 9 Tagen Kumulationserscheinungen nachweisen? Dies wäre an einem Anstieg der Plasmaspiegelmaxima bzw. der täglich gemessenen Ausgangswerte im genannten Zeitraum zu erkennen.
- H 4: Die Ergebnisse der Kompartimentenanalyse für intravenöse und perorale Applikation bei Patienten und Normalpersonen sind gleich.

## Teil III

- H 5: Nach einer Behandlungsdauer von 21 Tagen zeigen sich keine Unterschiede in der Höhe der Plasmakonzentrationen am ersten und letzten Behandlungstag bei p.o.-Gabe von jeweils 50 mg Trazodone.

### 4.4.2. Untersuchungshypothesen zum psychopathometrischen Abschnitt

- H 6: Bei einem Vergleich der 7 Kinetik-Patienten mit den restlichen zeigt sich kein Unterschied hinsichtlich der biographischen Variablen zwischen beiden Gruppen. Im einzelnen wurden miteinander verglichen
- das Alter der Patienten,
  - die Dauer der Depression vom Zeitpunkt des Beginns der Erkrankung bis zur Aufnahme in die Untersuchung,

- die Anzahl bisheriger Phasen und
- der Intelligenzquotient.

H 7: Unter der allgemeinen Untersuchungshypothese, daß Trazodone einen positiven Einfluß auf den Krankheitsverlauf ausübt, zeigen sich folgende Veränderungen in den psychopathometrischen Verfahren (unter der Behandlung mit Trazodone)

- nehmen die Wertpunkte im Leistungstest für endogene Depression zu (LtD),
- erniedrigen sich die Rohpunkte in der Erlanger Depressions-Skala (EDS),
- in der Depressions-Skala nach HAMILTON (HamD),
- in der Skala für vegetative Funktionsstörungen (SVF),
- in der Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen (SasM),
- in der Schmerz-Kurz-Skala (SKS),
- in der Angst-Aggressivitäts-Skala (AAS),
- in der Befindlichkeitsskala (Bf-S), sowie
- in der Selbsteinschätzung des subjektiven Befindens
- im Tagesverlauf.

Außerdem wird erwartet: im subjektiven Zeitquant (SZQ nach LEHRL, S. 1974) verringern sich die benötigten Zeiten, beim Buchstaben- und Zahlennachsprechen (BN/ZN) steigt die Anzahl reproduzierbarer Zeichen.

#### 4.5. Pharmakokinetisches Vorgehen

##### 4.5.1. Zur Entwicklung eines pharmakokinetischen Modells

Die einfachste Methode zur Ermittlung pharmakokinetischer Kennwerte, wie z.B. der biologischen Halbwertszeit eines Pharmakons, ergibt sich aus der graphischen Darstellung experimentell festgestellter Konzentrationsverläufe. Diese lassen sich praktisch immer durch Differentialgleichungen 1. Ordnung beschreiben, die durch Integration oft Exponentialfunktionen ergeben. Im einfachsten Fall eines Ein-Kompartiment-Systems ergibt sich daraus im halb-logarithmischen Raster eine Gerade. Aus der Steigung dieser Gerade können dann auf graphischem Wege die Eliminations- und Invasionskonstante ermittelt werden.

Da es bei diesem Vorgehen zu großen Ablesungenauigkeiten durch die graphische Darstellung und somit zu fehlerhaften Werten kommen kann, wurde in dieser Arbeit ein rechnerisches Verfahren angewendet.

Gemäß dem Bestreben des Organismus zur Aufrechterhaltung bzw. zur Wiederherstellung eines Fließgleichgewichtes (v. BERTALANFFY, 1942; DOST, 1953), setzt unmittelbar nach Einbringen einer körperfremden Substanz die Elimination derselben ein. Dieser Eliminationsvorgang macht sich z.B. bei der intravenösen Applikation durch die Abnahme der meßbaren Konzentrationen der eingebrachten Substanz bemerkbar. Der Konzentrationsverlauf - er wird in aller Regel im Blutplasma gemessen - läßt sich jedoch nur für den Fall einer raschen i.v. Injektion theoretisch durch eine Exponentialfunktion beschreiben. Diese folgt der Beziehung

$$y = y_0 \cdot e^{-k \cdot t}, \text{ wobei } y_0 = \frac{\text{Dosis}}{\text{Verteilungsvolumen}}$$

der Anfangskonzentration

zum Zeitpunkt  $t_0$  und  $k$  der Eliminationskonstanten entsprechen. Der in Abb.4.5.1.1. A eingezeichnete Kurvenzug wird durch die angegebene Funktionsgleichung beschrieben. Durch die halblogarithmische Darstellung erhält man im Falle eines Ein-Kompartiment-Modells eine Gerade, deren Steigung die Eliminationskonstante  $k$  angibt. Daraus läßt sich nach folgender Gleichung

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{k}, \text{ die Eliminationshalbwertszeit}$$

ermitteln, die Zeit, nach der die Hälfte der applizierten Dosis bereits wieder aus dem Organismus entfernt worden ist.

Etwas schwieriger gestalten sich die Verhältnisse bei zeitlicher Überschneidung von Invasion und Elimination eines Pharmakons. Dies ist der Fall z.B. bei peroraler oder rektaler Applikation, bei intramuskulärer Injektion oder bei langsamer Dauertropfinfusion eines Arzneistoffes. Mit dem Begriff der Invasion bezeichnet man den Übertritt einer Substanz vom Ort der Applikation zu dem Ort, an dem seine Konzentration gemessen wird. Nach DOST, 1953 werden unter Invasion sowohl der Resorptionsvorgang als auch das Einfluten der applizierten Substanz ins Körpervolumen zusammengefaßt. Den Invasionsverlauf, wie er in Abb. 4.5.1.1. B aufgezeichnet ist, kann man aus den experimentellen Daten nicht erschließen, weil synchron mit der Invasion der Eliminationsvorgang abläuft.

Für die angeführten Applikationsarten beginnt die Elimination im Meßkompartiment, also sofort nach Verabreichung der Gesamtdosis. Für die Konzentrations-Zeit-Kurve bedeutet

dies einen verzögerten Anstieg und einen niedrigeren Blutspiegel als bei ausschließlicher Invasion, wie ihn Abbildung 4.5.1.1. C zeigt.

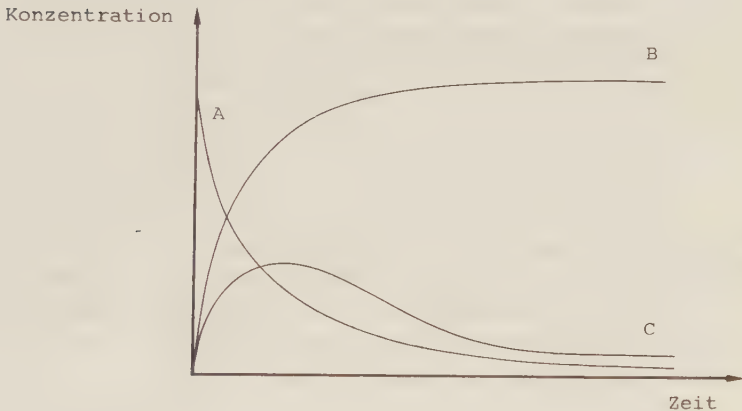


Abb. 4.5.1.1.: Konzentrationsverläufe im linearen Maßstab

A: reine Elimination, z.B. nach rascher  
i.v. Injektion

B: reine Invasion, experimentell nicht zu ermitteln

C: gleichzeitig ablaufende Invasion und Elimination  
z.B. bei zeitlich begrenzter Infusion

Der in Abb.4.5.1.1. C aufgetragenen Verlaufskurve liegt das im folgenden dargestellte biologische Modell für Verteilungsräume im Organismus zugrunde. Danach erfolgt die Applikation eines Pharmakons in ein festgelegtes Kompartiment, hier mit  $C_0$  bezeichnet. Es stehe  $c_0$  für die Konzentration des eingebrachten Stoffes in das Kompartiment  $C_0$ . Vom

Applikationskompartiment ( $C_0$ ) aus gelangt die Substanz u.a. in das Meßkompartiment ( $C_1$ ). Es möge sich um das Blutplasma handeln. Die Geschwindigkeitskonstante des Invasionsvorgangs, die sog. Invasionskonstante wird mit  $k_{01}$  bezeichnet. Die Elimination aus dem Meßkompartiment folgt der Geschwindigkeitskonstanten  $k_{12}$ . Die Abb. 4.5.1.2. zeigt die angesprochenen Verhältnisse im Ein-Kompartiment-Modell.

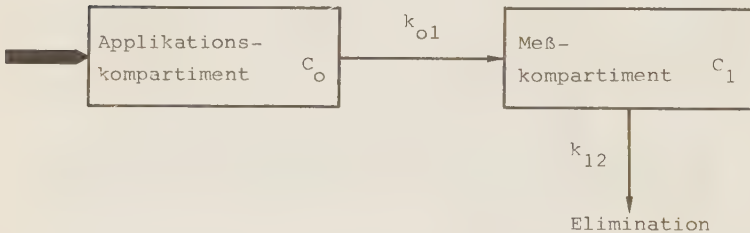


Abb. 4.5.1.2. : Schematische Darstellung eines Ein-Kompartiment-Systems

$k_{01}$  = Invasionskonstante,  $k_{12}$  = Eliminationskonstante

Ein biologisches Modell, wie es in dem vorgestellten Fall durch ein Ein-Kompartimentensystem repräsentiert wird, muß sich vollständig und eindeutig durch ein theoretisches (mathematisches) Modell beschreiben lassen. Dieser Forderung soll das folgende Differentialgleichungssystem genügen:

$$\frac{d c_0}{d t} = - k_{01} \cdot c_0$$

$$\frac{d c_1}{d t} = k_{01} \cdot c_0 - k_{12} \cdot c_1, \text{ wobei}$$

$c_0$  und  $c_1$  die Konzentrationen in den entsprechenden Kompartimenten,  $k_{01}$  und  $k_{12}$  die Invasions- bzw. Eliminationskonstanten bedeuten.

Da Differentialgleichungen die Veränderungen von Funktionsgrößen jedoch nur in einem unendlich kleinen Zeitintervall angeben, müssen diese integriert werden, um den Gesamtverlauf des betreffenden pharmakokinetischen Prozesses wiederzugeben. So ergibt sich durch Integration obiger Differentialgleichungen der Konzentrationsverlauf bei gleichzeitiger Invasion und Elimination zu

$$y = y_0 \frac{k_{01}}{k_{01} - k_{12}} (e^{-k_{12} \cdot t} - e^{-k_{01} \cdot t}), \text{ mit}$$

$$y_0 = \text{fiktive Anfangskonzentration} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Verteilungsvolumen}}$$

Diese Funktionsgleichung wird nach dem Namen ihres Entdeckers als Bateman-Funktion bezeichnet. Sie diene im ursprünglichen Sinne der mathematischen Beschreibung des radioaktiven Zerfalls einer Muttersubstanz in eine Tochtersubstanz mit unterschiedlichen Zerfallskonstanten (GLADTKE, E. und v. HATTINGBERG, H.M., 1973).

Nicht zuletzt durch die Verfügbarkeit moderner Rechenautomaten ist die Entwicklung von komplizierter aufgebauten Mehr-Kompartimenten-Modellen möglich und sinnvoll geworden. Sinnvoll insofern, als die analytischen Meß-

methoden uns heute Meßwerte liefern, in denen die komplexen biologischen Vorgänge sich in diesen Meßwerten widerspiegeln, z.B. durch Abweichungen von Geraden in der halblogarithmischen Darstellung.

In der vorliegenden Arbeit stand diese Möglichkeit zur Analyse der gemessenen Plasmaspiegel zur Verfügung<sup>1</sup>. So wurde ein Zwei-Kompartimenten-Modell zur adäquaten Beschreibung der experimentell ermittelten Daten aus den Teilen der Studie verwendet, in denen das Medikament peroral verabreicht wurde. Der Auswertung der Versuche mit intravenöser Applikation liegt ein Drei-Kompartiment-Modell zugrunde.

Bei der Herleitung der Bateman-Funktion wurde von der Voraussetzung ausgegangen, daß pharmakokinetische Prozesse in verschiedenen Verteilungsräumen wie Reaktionen erster Ordnung ablaufen. Für ein Mehr-Kompartimenten-System ergibt sich eine größere Anzahl von e-Termen gemäß folgender allgemeiner Gleichung:

$$y = A_1 \cdot e^{-k_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{-k_2 \cdot t} + \dots + A_n \cdot e^{-k_n \cdot t} \text{ oder}$$

vereinfacht

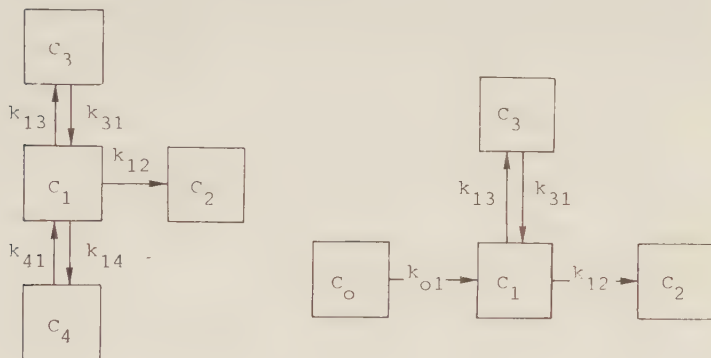
$$y = \sum_{i=1}^n A_i \cdot e^{-k_i \cdot t}, \quad \text{für } i = 1, 2, \dots, n$$

wobei die Konstanten  $A_i$  als Funktion der applizierten Dosis, des Verteilungsvolumens und der Geschwindigkeitskonstanten  $k_i$  aufzufassen sind. Wie oben erwähnt, ließen sich mit

---

<sup>1</sup> Herrn Dr. U. Busch aus der Abteilung Biochemie der Firma Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riss sei an dieser Stelle für die mathematische Analyse der Meßdaten und für die kritische Durchsicht dieses Abschnitts herzlich gedankt.

den in Abb. 4.5.1.3. skizzierten Modellen die in dieser Untersuchung ermittelten Plasmaspiegel am besten anpassen.



I i.v. Applikation

II p.o. Applikation

Abb. 4.5.1.3. : Schema biologischer Mehr-Kompartiment-Modelle

I: intravenöse Applikation, II: perorale Applikation

Für das Modell II der p.o. Verabreichung handelt es sich dabei um ein Zwei-Kompartimenten-System mit einem Seitenkompartiment. Für die perorale Darreichung stehen  $c_0$  für die Konzentration im intestinalen Eingangskompartiment,  $c_1$  für das zentrale Meßkompartiment (hier Blutplasma) und  $c_2$  für das Eliminationskompartiment. Das Seitenkompartiment wird durch  $c_3$  repräsentiert.  $k_{01}$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{31}$ ,  $k_{14}$  und  $k_{41}$  bezeichnen die Geschwindigkeitskonstanten in diesem System. Im Unterschied dazu sind bei der intravenösen

Applikation Eingangs- und Meßkompartiment identisch ( $c_1$ ).

Die folgende Herleitung der mathematischen Beziehungen beschränkt sich auf das Zwei-Kompartimenten-Modell mit einem Seitenkompartiment bei peroraler Applikationsweise:

$$\frac{d c_0}{d t} = - k_{01} \cdot c_0$$

$$\frac{d c_1}{d t} = + k_{01} \cdot c_0 - k_{13} \cdot c_1 + k_{31} \cdot c_3 - k_{12} \cdot c_1$$

$$\frac{d c_2}{d t} = + k_{13} \cdot c_1 - k_{31} \cdot c_3$$

$$\frac{d c_3}{d t} = + k_{12} \cdot c_1$$

In weiteren Rechenschritten kann dieses Differentialgleichungssystem in Matrix-Schreibweise umformuliert werden. Die Komponenten dieser Matrix enthalten die Gleichgewichtskonstanten  $k_{ij}$  dieses Systems und werden in diesem Zusammenhang als Mikrokonstanten bezeichnet. Auf dem Wege über die Laplace-Transformation können analytische Lösungen für die gesuchten Parameter hergeleitet werden. Auf die im einzelnen notwendigen mathematischen Beziehungen soll hier nicht eingegangen werden. Sie sind ausführlich dargestellt in WOLF, W. et al. 1977. In allgemeiner Form ergibt sich nach Integration der oben angeführten Differentialgleichungen für das verwendete Zwei-Kompartiment-System mit einem Seitenkompartiment (vgl. Abb.4.5.1.3. ):

$$c = c_0 (A \cdot e^{-a_0 \cdot t} + A_1 \cdot e^{-a_1 \cdot t} + A_2 \cdot e^{-a_2 \cdot t}), \text{ mit } c_0 =$$

applizierte Dosis.

Ersetzen der Konstanten in den Koeffizienten ( $A_0, A_1, A_2$ ) und in den Exponenten ( $a_0, a_1, a_2$ ) durch sogenannte Modell- und Systemparameter ergibt für das zentrale Meßkompartiment ( $c_1$ ):

$$\begin{aligned} c_1(t) = & c_0 \cdot k_{01} \cdot \frac{(k_{31} - k_{01})}{(b_1 - k_{01})(b_2 - k_{01})} \cdot e^{-k_{01} \cdot t} \\ & + \frac{(k_{31} - b_1)}{(k_{01} - b_1)(b_2 - b_1)} \cdot e^{-b_1 \cdot t} \\ & + \frac{(k_{31} - b_2)}{(k_{01} - b_2)(b_1 - b_2)} \cdot e^{-b_2 \cdot t} \end{aligned}$$

In dieser kurz skizzierten Modellentwicklung nach WOLF, W. et al. 1977 werden die Mikrokonstanten  $k_{01}, k_{12}, \dots, k_{31}$  als Modellparameter,  $b_1$  und  $b_2$  als Systemparameter bezeichnet. Modell- und Systemparameter sind durch Kopplungsgleichungen miteinander verknüpft. Die Mikrokonstanten können als Geschwindigkeitskonstanten zwischen den einzelnen, im Modell erscheinenden Verteilungsräumen aufgefaßt werden. Die Systemparameter entsprechen im allgemeinen den beobachtbaren biologischen Abläufen, hier insbesondere den Verteilungs- und Eliminationsvorgängen.

Für die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bedeutet dies:

Die errechneten Systemparameter  $b_1$  und  $b_2$  weisen auf eine schnelle und eine langsame Komponente der Verteilungs- bzw. Eliminationsgeschwindigkeit hin. Die peroral applizierte

Dosis gelangt zunächst in das Eingangskompartiment ( $c_0$ ). Von hier aus erreicht es mit der Invasionsgeschwindigkeit  $k_{01}$  das zentrale Meßkompartiment ( $c_1$ , z.B. Plasma). Aus diesem wird es anfangs relativ schnell ( $b_1$ ), später dann langsamer ( $b_2$ ) verteilt bzw. eliminiert. Der langsame Anteil der Eliminationsgeschwindigkeit ist wie folgt zu erklären: Ein Teil der Dosis, die in das Plasma gelangt, wird von hier aus nicht unmittelbar ausgeschieden. Vielmehr verteilt sich dieser Teil in einem "tieferen" oder Seitenkompartiment mit der Geschwindigkeit  $k_{13}$ . Von hier erfolgt die Rückresorption gemäß  $k_{31}$ , um erst dann aus dem zentralen Meßkompartiment mit  $b_2$  entfernt zu werden.

Eine exakte Zuordnung des Seitenkompartiments zu einer ganz bestimmten Gewebeart (z.B. Fett, Knochen, Muskelgewebe) entzieht sich für den beschriebenen Fall, jedoch nicht grundsätzlich, der pharmakokinetischen Bestimmung. Zu diesem Zweck wäre ein Kompartimenten-Modell höherer Ordnung, insbesondere mit mehreren Meßkompartimenten zu fordern.

Der entscheidende Vorteil des eben dargestellten Vorgehens liegt in seiner praktischen Anwendung begründet. Der oben beschriebene Weg zur Herleitung von Funktionsgleichungen läßt sich für Konzentrationsverläufe in jedem einzelnen Kompartiment für jedes beliebige Modell aufstellen und ist zur Programmierung eines Computers geeignet. In diesen werden zunächst erste, vorläufige Schätzungen der System- und Modellparameter durch ein entsprechendes Programm eingegeben. Sodann erstellt der Rechner anhand der eingesetzten Schätzwerte eine theoretische Kurve. Die Güte der Anpassung an die empirischen Verläufe wird mittels nicht-linearer Regressionsanalyse durchgeführt.

Daraufhin erfolgt eine Korrektur der primären Schätzwerte und ein erneuter Vergleich der errechneten mit der gemessenen Kurve. Dieser Iterationsprozeß wird so lange fortgesetzt, bis eine optimale Anpassung vorliegt, d.h. bis die Summe der quadrierten Abweichungen zwischen theoretischem und empirischem Verlauf ein Minimum erreicht.

#### 4.6. Statistische Auswertung

##### 4.6.1. Der U-Test nach MANN und WHITNEY 1947

Insbesondere für die Erfassung von Unterschieden in den Gruppen der Kinetik-Patienten versus restlichen Patienten wurden U-Tests nach MANN und WHITNEY durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen Rangsummentest, der auch bei kleineren Stichproben (z.B.  $N = 10$  bis  $15$ ) dem t-Test für Mittelwertsvergleiche in seiner Effizienz kaum nachsteht. Es handelt sich um einen Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, um die Unterschiede in den zentralen Tendenzen beider Teilstichproben (FRÖHLICH, W. D., BECKER, J. 1971).

Der Rangsummentest setzt ordinalskalierte Meßwerte voraus, d.h. es wurden die Maßzahlen beider Stichproben in eine Rangreihe gebracht und schließlich die Rangsummen für beide Stichproben getrennt aufsummiert. Für alle in den zusammengefaßten Stichproben wiederholt auftretenden gleichen Maßzahlen wird ein Korrekturwert errechnet, der diese bei der Verteilung der Rangplätze wichtet. Aus den beiden Rangsummen lassen sich zwei verschiedene U-Werte berechnen, wobei jeweils nur der kleinere von beiden gegen den tabellierten Wert geprüft wird. In die Berechnung der U-Werte gehen die Stichprobengröße sowie die Rangsummen nach folgenden Beziehungen ein:

$$U_1 = n_1 n_2 + \frac{n_1(n_1+1)}{2} - R_1 \text{ und}$$

$$U_2 = n_1 n_2 + \frac{n_2(n_2+1)}{2} - R_2, \text{ wobei}$$

$R_1$  und  $R_2$  die Rangsummen für die beiden Stichproben und  $n_1$  und  $n_2$  den Stichprobenumfang bedeuten.

Bei Stichprobengrößen von  $n_2 > 20$  kann die Stichprobenverteilung von U als approximativ normalverteilt betrachtet werden. Die ermittelten U-Werte können angenähert über die z-Werte der Standardnormalverteilung geprüft werden. Dies ist im vorliegenden Fall geschehen für Stichprobengrößen  $n_2 > 20$ , wenn von allen Patienten der Nicht-Kinetik-Gruppe sämtliche Daten vorlagen. Auf die Darstellung dieser Ergebnisse wurde verzichtet, denn sie erbringen hinsichtlich signifikanter Werte keine Unterschiede zum U-Test nach MANN und WHITNEY.

#### 4.6.2. Multiple Lokationsvergleiche nach WILCOXON-WILCOX

Ebenfalls auf Ranginformationen und somit auf ordinalskalierten Meßdaten beruht der Test für multiple Lokationsvergleiche nach WILCOXON und WILCOX (1964). Dieses Verfahren wird zum Vergleich mehrerer abhängiger Stichproben eingesetzt. Bei dieser Methode werden die an einer Patientenstichprobe zu verschiedenen Zeitpunkten erhobenen Meßwerte als voneinander abhängige Zeitstichproben betrachtet. Dieses hier nur kurz dargestellte Verfahren wird in der Arbeit von OTT, C. 1981 ausführlicher beschrieben.

#### 4.6.3. WILCOXON-Test

Beim Vergleich der Plasmakonzentrationen in Teil I und Teil III der Kinetik-Studie konnten wiederum wegen zu geringer Stichprobengröße keine Normalverteilungsannahmen gemacht werden. Deshalb wurde das verteilungsfreie Prüfverfahren nach WILCOXON verwendet.

Es sollten die Konzentrationswerte der Kinetik-Patienten zu den einzelnen Meßzeitpunkten in Teil I und III der Studie miteinander verglichen werden. Dazu wurde für jeden Patienten zu jeweils entsprechenden Zeitpunkten die Konzentrationsdifferenzen zwischen Teil I und III gebildet. Diese Differenzen wurden unabhängig vom Vorzeichen in eine Rangreihe gebracht. Schließlich wurden die Rangwerte für die positiven und negativen Vorzeichen getrennt aufsummiert. Wie allgemein beim Signifikanztest nach WILCOXON diene die kleinere der beiden Summen als Prüfgröße. Diese kann mit den Werten der Tafel 8 in CLAUSS, G. und EBNER, H. 1969 verglichen werden. In diesem Test muß zur Ablehnung von  $H_0$  ein Prüfwert errechnet werden, der kleiner ist als die in der Tabelle nachzuschlagende Prüfgröße.

## 5. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG

### 5.1. Auswertung der pharmakokinetischen Versuche

#### Teil I

##### 5.1.1.1. Inspektion und Beschreibung der Verlaufskurven

Der Konzentrationsverlauf von Trazodone im Plasma gemittelt über die 7 Patienten ist in Abbildung 5.1.1.1. dargestellt. Die individuellen Konzentrationsverläufe für die 7 Kinetikpatienten sind im Anhang 5.1.1.1.A abgebildet.

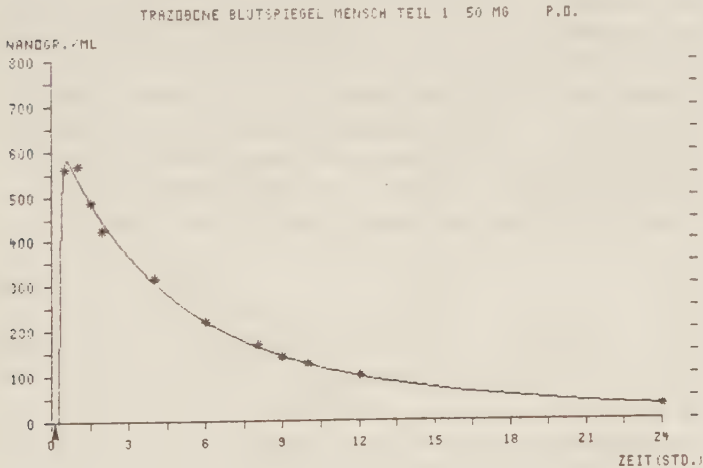


Abb. 5.1.1.1.: Blutspiegelverlauf in Teil I der Kinetik-Studie. Applikation 50 mg peroral. Lag-time 0.30 h. Der Kurvenverlauf zeigt sowohl die experimentell ermittelten Werte (\*), als auch die rechnerisch erhaltenen optimierten Verlaufskurven.

Aus Abbildung 5.1.1.1. ist zu ersehen, daß sich die Substanz nach kurzer Verzögerungszeit (lag-time) von 18.1 Minuten sehr schnell im Blut verteilt. Dies wird durch den steilen Anstieg zu Beginn der Konzentrationsverlaufskurve deutlich. Bereits ca. 40 Minuten nach Applikation wird das Plasmaspiegelmaximum erreicht. Es hat einen extrapolierten Mittelwert von 570 Nanogramm/ml Plasma. Der Streubereich für das Maximum der 7 Kinetikpatienten bewegt sich zwischen  $\pm 191$ . Sodann ist ein exponentiell abfallender Schenkel der Verlaufskurve zu beobachten, wie auch theoretisch zu erwarten ist. Das rasche Auftreten des Maximums läßt auf eine schnelle Resorption schließen, wie sie auch in den beiden anderen Teilen zu erkennen ist. Sieht man vom Verlauf des Patienten 26 ab, so bewegen sich die Konzentrationen der übrigen Patienten in einem Streubereich von  $\pm 242$  ng/ml (für den 0.5 Std.-Wert) bis  $\pm 20$  ng/ml (für den 24 Std.-Wert). In Abbildung 5.1.1.1. wurden der Übersichtlichkeit halber die Streuungen weggelassen; im Anhang 5.1.1.1.A sind sie eingezeichnet. Die Blutspiegelwerte für die 7 Kinetikpatienten sind im einzelnen aus der Tabelle 5.1.1.1. ersichtlich.

| Zeitpunkte d.<br>Blutabnahme<br>(h p.a.) | Patienten |     |     |     |     |     |     | $\bar{X}$ | SD    |
|------------------------------------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|-------|
|                                          | 2         | 6   | 14  | 16  | 19  | 26  | 29  |           |       |
| 0.5                                      | 765       | 574 | 139 | 432 | 725 | 192 | 735 | 561.7     | 242.4 |
| 1.0                                      | 555       | 582 | 509 | 725 | 583 | 126 | 445 | 566.5     | 93.6  |
| 1.5                                      | 591       | 377 | 422 | 620 | 455 | 240 | 457 | 487.0     | 96.7  |
| 2.0                                      | 453       | 371 | 415 | 593 | 316 | 237 | 390 | 423.0     | 95.0  |
| 4.0                                      | 307       | 217 | 441 | 407 | 218 | 215 | 303 | 315.5     | 93.3  |
| 6.0                                      | 202       | 137 | 308 | 291 | 186 | 178 | 193 | 219.5     | 66.2  |
| 8.0                                      | 185       | 111 | 244 | 179 | 124 | 132 | 169 | 168.7     | 47.7  |
| 9.0                                      | 174       | 87  | 184 | 160 | 126 | 103 | 107 | 139.7     | 39.0  |
| 10.0                                     | 171       | 59  | 153 | 158 | 101 | 102 | 107 | 124.8     | 43.0  |
| 12.0                                     | 98        | 48  | 152 | 105 | 69  | 91  | 122 | 99.0      | 37.1  |
| 24.0                                     | 21        | 11  | 70  | 36  | 27  | 517 | 26  | 31.8      | 20.4  |

Tabelle 5.1.1.1 : Blutspiegelwerte, -mittelwerte und Standardabweichungen (ng/ml) für die Zeitpunkte der Blutabnahme in Stunden nach der Applikation. Beim 24-Stunden-Wert wurde zur Berechnung des arithmetischen Mittels Patient 26 weggelassen.

Bei der Betrachtung der Einzelverläufe, wie sie im Anhang 5.1.1.1. Adargestellt sind, fällt der Konzentrationsanstieg bei Patient 14 zwischen den Zeitpunkten 12 und 24 Stunden post applikationem auf. Dieser Wiederanstieg der Kurve ist als Artefakt zu werten und folgendermaßen zu erklären: Entweder hat der Patient am Abend des ersten Behandlungstages (nach der 12-Std.-Blutentnahme) entgegen der Applikationsvorschrift noch einmal Trazodone erhalten, oder aber die 24-Std.-Blutabnahme erfolgte erst nach der Infusion von 100 mg Trazodone, wie sie für den zweiten Behandlungstag vorgesehen war.

#### 5.1.1.2. Prüfung der 1. Hypothese

Zur Abschätzung des quantitativen Resorptionsverhaltens von Trazodone wurde ein Vergleich der Flächen unter den einzelnen Konzentrationsverlaufskurven der Kinetikpatienten im Teil I der Studie durchgeführt. Die Flächen sind in der Tabelle 5.1.1.2.A im Anhang für die 3 Teile der Kinetik-Untersuchung zusammengestellt. Darin sind in Spalte 4 die Flächen für die intravenöse Applikation (Teil II) dosisjustiert, um eine Vergleichsmöglichkeit mit der peroralen Applikation (Teil I und III) zu bieten. Wegen der vier- bzw. sechsfachen Dosierung im Teil II (200 bzw. 300 mg) wurden die Flächen durch 4 bzw. 6 geteilt, um mit denen aus Teil I und III (jeweils 50 mg p.o.) vergleichbar zu sein.

Die theoretische Begründung dieses Vorgehens beruht auf dem DOST'schen Prinzip der korrespondierenden Flächen. Danach ist theoretisch eine Resorption von 100 % anzunehmen, wenn die Flächen unter den Konzentrationsverlaufskurven der peroralen und der intravenösen Applikation bis auf zufällige Abweichungen übereinstimmen. Es bleibt anzu-

merken, daß in dieser Untersuchung die Flächenvergleiche und die daraus abgeleiteten Resorptionsverhältnisse nur grobe Schätzungen darstellen: erstens handelte es sich nicht um eine rasche i.v. Injektion, wie das DOST'sche Prinzip es fordert, sondern um eine Dauertropfinfusion. Zweitens ist durch die Ungleichheit der Dosen das Prinzip des Flächenvergleichs nach i.v. und p.o. Applikation nicht exakt anwendbar.

Die hier ermittelten Ergebnisse sprechen für eine Resorptionsquote von ca. 80 - 100 % des unveränderten Pharmakons bei peroraler Applikation (Teil I und III) im Vergleich zur intravenösen (Teil II). Diese Befunde stimmen nicht exakt mit den Ergebnissen einer Untersuchung von JAUCH, R. et al. (1976) an Normalpersonen überein. Dort wird von einer "nahezu vollständigen Resorption der Substanz" berichtet. Auf die Flächenangaben im einzelnen wurde in der genannten Untersuchung verzichtet. Die hohe Resorption wird anhand der Plasmaspiegel bei Dosierungen von jeweils 25 mg Trazodone bei peroraler, rascher intravenöser und intramuskulärer Gabe abgeleitet. Die Kurvenverläufe der 15 Normalpersonen (5 bei jeder Applikationsart) sind in Abbildung 5.1.1.2. wiedergegeben.

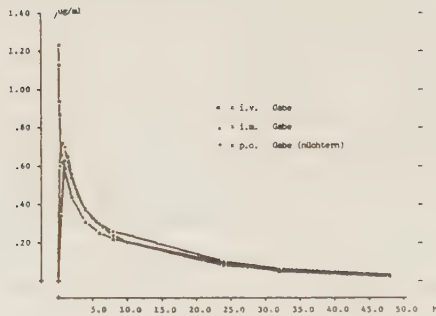


Abb. 5.1.1.2.: Plasmaspiegel der Radioaktivität nach i.v., p.o. und i.m. Gabe von 25 mg  $^{14}\text{C}$ -Trazodone pro Person in  $\mu\text{g}$ -Äquivalenten/ml (nach JAUCH, R. et al. 1976)

Auch in dieser Untersuchung weist das Erreichen des Plasmaspiegelmaximums schon nach ca. 50 Minuten bei peroraler Aufnahme auf die rasche Resorption der Substanz hin. Dieses Ergebnis deckt sich nahezu mit dem in unserer Arbeit ermittelten. Ein Vergleich der Plasmaspiegel in Abbildung 5.1.1.1. und 5.1.1.2. zeigt eine weitgehende Übereinstimmung des Verlaufstyps bei den Normalpersonen und bei unseren Patienten.

Bei einem interindividuellen Flächenvergleich zwischen den 7 Kinetik-Patienten (s. Tabelle 5.1.1.2.A im Anhang) lassen sich 2 Gruppen bilden. Die Patienten 6 und 19 können aufgrund der zahlenmäßig geringeren Flächeneinheiten unter den zugehörigen Plasmaspiegelkurven als bad-resorbers

bezeichnet werden. Als good-resorbers wären demnach die Patienten 2, 14, 16, 26 und 29 aufzufassen. Diese willkürliche Aufteilung ist einer inferenzstatistischen Absicherung wegen der zu geringen Fallzahl nicht zugänglich. Sie darf lediglich als Hinweis auf interindividuelle Unterschiede bei der Resorption von Trazodone aufgefaßt werden.

#### 5.1.1.3. Kompartimentenanalyse der Konzentrationsverläufe nach p.o. Applikation

Auf den im Abschnitt 4.5.1. "Zur Entwicklung eines pharmakokinetischen Modells" ausführlich dargestellten Grundlagen basierend, wurde eine Kompartimentenanalyse durchgeführt. Diese legte für die vorhandenen Daten ein Zwei-Kompartimenten-Modell mit einem Seitenkompartiment nahe. D.h. den im Teil I der Kinetik-Studie gemessenen Plasmakonzentrationen ließ sich dieses Modell rechnerisch am besten anpassen.

Für den Teil I der Untersuchung konnten die in der Tabelle 5.1.1.3. angegebenen pharmakokinetischen Parameter ermittelt werden.

| Kinetik-Patienten                     |          |       |      | Normalpersonen |                            |
|---------------------------------------|----------|-------|------|----------------|----------------------------|
| Geschwindigkeitskonstanten            | $k_{01}$ | 13.86 | 0.1  | 0.3            | (Invasion)                 |
|                                       | $b_1$    | 0.27  | 2.5  | 1.1            | (1. Phase)                 |
|                                       | $b_2$    | 0.08  | 8.6  | 10.7           | (2. Phase der Elimination) |
|                                       | $k_{31}$ | 0.15  | 4.8  |                |                            |
|                                       | $k_{12}$ | 0.15  | 4.7  |                |                            |
|                                       | $k_{13}$ | 0.06  | 12.1 |                |                            |
| Verzögerungszeit<br>(lag-time)<br>(h) |          |       | 0.30 | 0.33           |                            |

Tabelle 5.1.1.3.: Ergebnisse der Kompartimentenanalyse für die Plasmaspiegel mittels nicht-linearer Regression

Die Tabelle 5.1.1.3. enthält neben den Invasions- und Eliminationshalbwertszeiten der Kinetikpatienten auch die Parameter von 5 Normalpersonen. Diese sind der bereits erwähnten Untersuchung von JAUCH, R. (1976) entnommen. Es zeigt sich sowohl bei den depressiven Patienten, wie auch bei den Normalpersonen, daß die Elimination der peroral aufgenommenen Substanz in zwei Phasen abläuft. Für die erste Phase zeigt sich bei den Patienten mit einer Halbwertszeit von 2.5 Stunden eine deutlich verzögerte Ausscheidung gegenüber den Probanden (1.1 Stunden). Eine gegenläufige Tendenz ist für die 2. Phase zu erkennen. Hier geht bei den Patienten mit einer Halbwertszeit von 8.6 Stunden die Elimination wesentlich rascher vor sich als bei den Normalpersonen (10.7 Stunden).

Die zeitliche Verzögerung der Plasmaspiegelkurven stimmt für die Normalpersonen und für die Patienten nahezu überein. So beginnt der Anstieg der Plasmaspiegel für die Patienten nach 18.1 Minuten, bei den Probanden nach 20 Minuten.

## Teil II

### 5.1.2.1. Prüfung des Kumulationsverhaltens von Trazodone

Im zweiten Teil der Kinetik-Studie wurden bei den 7 Patienten täglich um 7.00 Uhr vor Anlegen der Infusion 10 ml Blut abgenommen. Der Wert des ersten Infusionstages entspricht dem 24-Std.-Wert von Teil I, der Restmenge einer peroral verabreichten 50 mg-Dosis des Vortages. Dieser Wert erscheint in der Abbildung 5.1.2.1., die dem Verlauf eines exemplarisch dargestellten Patienten entspricht, zum Zeitpunkt 0 Stunden.

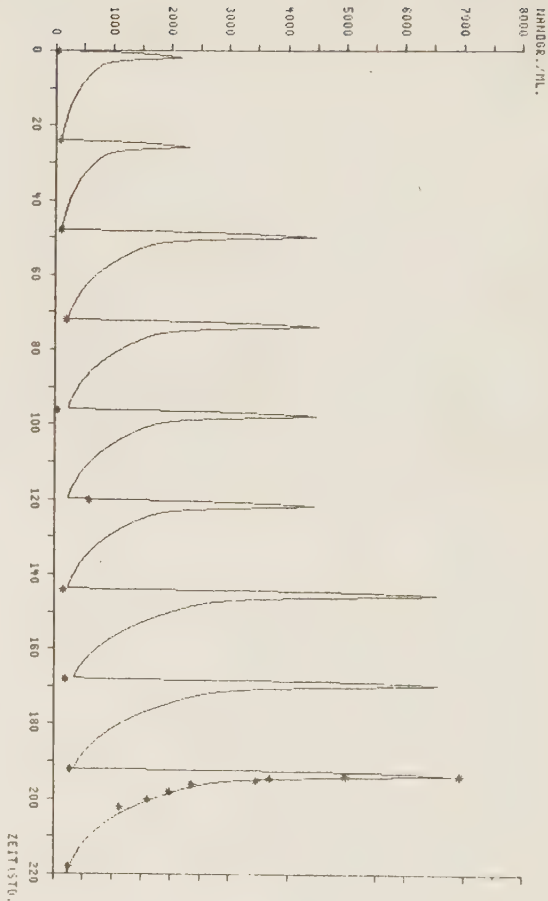


Abb. 5.1.2.1.: Plasmaspiegel von Trazodone bei täglicher Infusion von 100, 200 oder 300 mg über einen Zeitraum von 9 Tagen. Neben der rechnerisch ermittelten Plasmaspiegelkurve sind die experimentell bestimmten Plasmaspiegelwerte (Sterne \*) dargestellt.  
(Patient 16 siehe Abb. 5.1.2.1. A)

Die Konzentrationsverläufe für alle 7 Kinetik-Patienten finden sich im Anhang 5.1.2.1.A. Die täglich ermittelten Konzentrationen sind in Abhängigkeit von der jeweils infundierten Dosis, die 100, 200 oder 300 mg betragen hatte, in Tabelle 5.1.2.1.1.dargestellt.

| Patient | Konzentration (ng/ml)/Dosis x 100 (mg)      |       |        |       |         |         |       |       |       |       |
|---------|---------------------------------------------|-------|--------|-------|---------|---------|-------|-------|-------|-------|
|         | Zeitpunkte der Blutentnahme (Infusionstage) |       |        |       |         |         |       |       |       |       |
|         | 1                                           | 2     | 3      | 4     | 5       | 6       | 7     | 8     | 9     | 10    |
| 2       | 21/.5                                       | 69/1  | 191/1  |       | 78/2    | 1180/2* | 589/2 | 502/2 | 538/2 | 177/2 |
| 6       | 11/.5                                       | 52/1  | 42/1   | 167/2 | 2370/2* | 83/2    | 92/2  | 96/2  | 86/2  | 66/2  |
| 14      | 70/.5                                       | 206/1 | 209/1  | 352/2 | 440/2   | 439/2   | 540/3 | 650/3 | 464/2 | 55/2  |
| 16      | 36/.5                                       | 97/1  | 106/1  | 196/2 | 54/2    | 605/2   | 162/2 | 204/3 | 276/3 | 258/3 |
| 19      | 27/.5                                       | 180/1 | 103/1  | 182/2 | 236/2   | 305/2   | 256/2 | 343/2 | 371/3 | 308/3 |
| 26      | 517/.5*                                     | 80/1  | 70/1   |       | 95/1    | 94/1    | 323/2 | 301/2 | 348/2 | 240/2 |
| 29      | 26/.5                                       | 218/1 | 812/1* | 373/1 | 2050/2* | 166/2   | 256/3 | 205/3 | 273/3 | 204/3 |

Tabelle 5.1.2.1.1.: Abhängigkeit der Plasmakonzentrationen von der täglich infundierten Dosis

Bei den Konzentrationsbestimmungen der p.o. Dosierung von 50 mg Trazodone wurden Extremwerte von 11 ng/ml bei Patient 6 und 517 ng/ml bei Patient 26 beobachtet. Bei einem Mittelwert von 31.8 ng/ml ohne Berücksichtigung von Patient 26 ist bei dessen Wert von 517 ng/ml die Annahme berechtigt, daß bei Patient 26 die Blutabnahme nicht genau nach dem Zeitplan (s. Tabelle 5.1.2.1.1.) erfolgte. Dieselbe Begründung gilt für diejenigen Konzentrationen, die in der Tabelle 5.1.2.1.1. mit einem Stern versehen sind. Es wurde insgesamt im ersten Versuch von Teil II jeweils ein Konzentrationswert pro Patient pro Tag gemessen. Aus diesen Werten konnten mittels eines geeigneten Computerprogramms mit Hilfe des Tischrechners Wang 2002 die in Abbildung 5.1.2.1. bzw. im Anhang 5.1.2.1.A dargestellten Verlaufskurven extrapoliert werden. Dabei wurden die Parameter des Kinetik-Versuchs von Teil II zur Berechnung verwendet, wie sie in Tabelle 5.1.2.1.2. angegeben sind.

| Geschwindigkeits-<br>konstanten | Halbwerts-<br>zeiten $t_{50\%}$ (h) |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| $b_1 = 3.0$                     | 0.3                                 |
| $b_2 = 0.1$                     | 7.5                                 |
| $k_{31} = 0.5$                  | 1.4                                 |
| $k_{12} = 0.7$                  | 1.8                                 |
| $k_{13} = 1.9$                  | 0.5                                 |

Tabelle 5.1.2.1.2.: Ergebnisse der Kompartimentenanalyse  
des Kinetik-Versuchs in Teil II

Das verwendete Computerprogramm basierte auf demselben Modell, das im Teil I der Untersuchung verwendet wurde. Es ließ sich auch für die in diesem Teil ermittelten Daten rechnerisch am besten anpassen.

Betrachtet man die individuellen Absolutwerte der Plasmakonzentrationen in Abhängigkeit vom Meßzeitpunkt (24-Stunden-Wert) und von der Dosierung, so ist in jedem Fall ein stationärer Verlauf erkennbar. Abgesehen von geringfügigen zufälligen oder artefiziellen Abweichungen kann davon ausgegangen werden, daß je Einzelfall keine Veränderung der Konzentrationshöhe im Sinne einer Kumulationsneigung anzunehmen ist. Im beobachteten Dosierungsbereich wird Trazodone innerhalb 24 Stunden bis zu einem Wert abgebaut, von dem aus bei erneuter und auch höherer Dosierung keine Kumulationsgefahr zu erwarten ist. Auch bei Verabreichung einer Dosis von 300 mg/Infusion zeigen die nach jeweils 24 Stunden gemessenen Ausgangskonzentrationen für alle Patienten einen, von zufälligen Schwankungen abgesehen, konstanten Wert. Bei Applikation der maximalen Dosierung von 300 mg über 4 Tage (Patient 29) ist kein signifikanter Anstieg der verbleibenden Trazodone-Spiegel zu beobachten.

Auch die mit Hilfe der Computersimulation sowie empirisch im 2. Versuch von Teil II ermittelten Maximalwerte bestätigen die Annahme stationärer Konzentrationsverläufe in Abhängigkeit von der Dosis. Auf die hier berechneten bzw. gemessenen Höchstwerte lassen sich anhand der klinischen wie auch der psychopathometrischen Befunde selbst über einen längeren Applikationszeitraum keine Überdosierungserscheinungen zurückführen.

Daraus kann gefolgert werden, daß zumindest für den untersuchten Dosierungsbereich auch bei längerer Anwendung der Substanz ein Ansteigen der Serum-Konzentrationen in einen toxischen Bereich nicht zu befürchten ist. Diese Ergebnisse können auch auf den peroralen Applikationsmodus übertragen werden.

#### 5.1.2.2. Eliminationskinetik für i.v. Applikation

Den theoretischen Erörterungen in Abschnitt 4.5.1. entsprechend wurde in diesem Teil der Untersuchung mittels Computersimulation versucht, den empirisch ermittelten Werten ein theoretisches Modell anzupassen. Die hier gefundenen Werte können, wie auch in den beiden anderen Versuchen (Teil I und III), am besten durch ein Zwei-Kompartimenten-Modell mit einem Seitenkompartiment angepaßt werden. Abbildung 5.1.2.2.1. zeigt dieses Modell in der graphischen Darstellung.

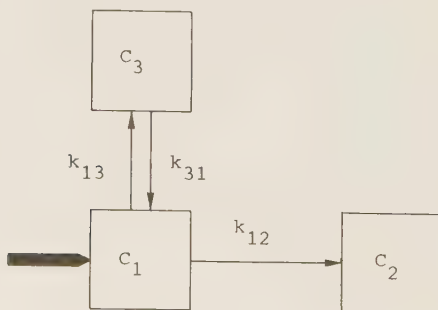
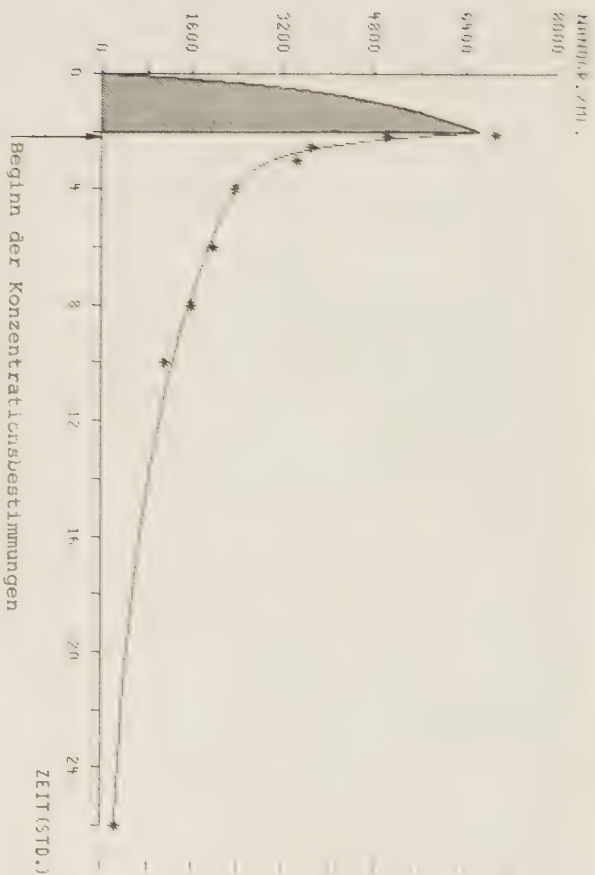


Abb. 5.1.2.2.1.: Zwei-Kompartimenten-Modell mit einem Seitenkompartiment, wobei das Kompartiment  $C_1$  auch Meßkompartiment ist. Es ist durch einen Pfeil kenntlich gemacht.  $C_3$  = Seitenkompartiment,  $C_2$  = Eliminationskompartiment

Dieses Modell unterscheidet sich von dem in Abbildung 4.5.1.3. dadurch, daß die Applikation unmittelbar ins zentrale Meßkompartiment  $C_1$  erfolgt. Somit erübrigt sich die Annahme eines Eingangskompartiments. Für die Errechnung der pharmakokinetischen Parameter hat die Annahme dieses Modells die im folgenden ausgeführten Konsequenzen: Bei der intravenösen Dauertropfinfusion läßt sich verständlicherweise keine Invasionszeit angeben, d.h. sie errechnet sich zu Null. Der Konzentrationsverlauf steigt für die Dauer der Infusion (2 Stunden) kontinuierlich bis zu einem Maximum an. Dies ist zumindest theoretisch so der Fall, bis ein steady-state erreicht ist.

In Abbildung 5.1.2.2.2., die den Verlauf der Plasmakonzentration eines beispielhaft ausgewählten Patienten zeigt, wurde dieser Bereich besonders gekennzeichnet. Dieser Teil der Kurve entspricht nicht exakt dem wahren Konzentrationsverlauf. Er wurde durch das eingesetzte Computerprogramm aus den gemessenen Werten extrapoliert. Die Konzentrationsverläufe der übrigen Patienten sind im Anhang 5.1.2.2. A dargestellt.

Nach Erreichen des Maximalwertes fällt die Kurve nach einer Funktion erster Ordnung kontinuierlich ab. Dabei handelt es sich um die empirisch ermittelten Werte. Der ansteigende Schenkel der Kurve verläuft praktisch folgendermaßen: Die Konzentrationen steigen während der Infusionsdauer nur solange an, bis ein Verteilungsgleichgewicht im Maßkompartiment (Blutplasma) erreicht ist. Von diesem Zeitpunkt ab hält sich der Verlauf auf einem konstanten Niveau, um dann nach Beendigung der Infusion in der geschilderten Weise abzusinken (DOST, F. H. 1953). Die im einzelnen ermittelten Konzentrationswerte sind in der Tabelle 5.1.2.2.1. A im Anhang wiedergegeben. Sieht man von Patient



14 ab, so bewegen sich die Maximalwerte zwischen 6940 ng/ml (bei einer Dosierung von 300 mg) und 1905 ng/ml (Dosis 200 mg). Die niedrigsten Werte liegen zwischen 66 ng/ml (Dosis 200 mg) und 177 ng/ml (Dosis 200 mg).

Die für jeden Meßzeitpunkt über die Patienten gemittelten Daten zeigt die Tabelle 5.1.2.2.1..

| Meß-<br>zeitpunkte                        | 0   | .08  | .16  | .5   | 1.0  | 2.0  | 4.0  | 6.0 | 8.0 | 24.0 |
|-------------------------------------------|-----|------|------|------|------|------|------|-----|-----|------|
| Konzentrations-<br>mittelwerte<br>(ng/ml) | 337 | 3722 | 2789 | 2110 | 2017 | 1560 | 1224 | 931 | 799 | 187  |

Tabelle 5.1.2.2.1.: Konzentrationsmittelwerte für den Kinetik-Versuch in Teil II

Nach Applikation per infusionem fällt im Vergleich zur p.o.-Gabe der Plasmaspiegel relativ steil ab, um dann etwa 6 Stunden nach Infusionsbeginn in einen sehr flachen Abschnitt überzugehen. Dieser Sachverhalt kommt auch in den berechneten Eliminationshalbwertszeiten zum Ausdruck. Sie betragen für den schnellen Anteil im Mittel 0.29 Stunden, für den langsameren 7.5 Stunden (Patient 14 wurde von der Berechnung ausgeschlossen). Die Unterschiede in den Halbwertszeiten im Vergleich zur peroralen Aufnahme finden ihre Erklärung in der über den Zeitpunkt der Maximalkonzentration hinausgehenden Resorption aus dem Darm.

In dieser Untersuchung konnte die hohe Übereinstimmung der Halbwertszeiten bei intravenöser und peroraler Aufnahme, wie sie bei Normalpersonen gefunden wurde, nicht bestätigt werden. Diese Tatsache soll die Tabelle 5.1.2.2.2. verdeutlichen.

|                      |                                 | Patienten |         |      | Normalpersonen |                    |                     |
|----------------------|---------------------------------|-----------|---------|------|----------------|--------------------|---------------------|
| Applikationsart      |                                 | p.o.      | i.v.    | p.o. | i.v.           | p.o.<br>(nüchtern) | p.o.<br>(gesättigt) |
| Dosis (mg)           |                                 | 50        | 200/300 | 50   | 25             | 25                 | 25                  |
| Halbwertszeit(h)     | Invasion      k <sub>01</sub>   | 0.1       |         | 0.1  |                | 0.3                | 1.1                 |
|                      | Elimination      b <sub>1</sub> | 2.5       | 0.3     | 1.9  | 1.4            | 1.1                | 1.1                 |
|                      |                                 | 8.6       | 7.5     | 9.9  | 13.4           | 10.7               | 13.9                |
|                      | b <sub>2</sub>                  |           |         |      |                |                    |                     |
| Verzögerungszeit (h) |                                 | 0.30      | 0.0     | 0.0  | 0.0            | 0.33               | 0.50                |

Tabelle 5.1.2.2.2.: Pharmakokinetische Parameter von Normalpersonen (Untersuchung von JAUCH, R. et al. 1976) und von endogen depressiven Patienten, die mit Trazodone behandelt wurden

Einen Teil der Erklärung für die unterschiedlichen Halbwertszeiten liefert die Ungleichheit der verabreichten Dosierungen. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit bietet die rasche i.v.-Gabe bei Normalpersonen im Unterschied zur 2-stündigen Dauerinfusion bei den Kinetik-Patienten.

### 5.1.3. Teil III

Im letzten Teil der Kinetik-Untersuchung wurden 50 mg Trazodone p.o. verabreicht. Die mittels nicht-linearer Regression den mittleren Konzentrationen angepaßte Verlaufskurve findet sich im Anhang 5.1.3.1.A. Sie entspricht in ihrer Verlaufsgestalt im wesentlichen der nach den Daten in Teil I ermittelten Kurve, wie sie in Abbildung 5.1.1.1. gezeigt ist. Die individuellen Verläufe der 7

Kinetik-Patienten sind ebenfalls im Anhang 5.1.3.2.A. dargestellt.

Im Unterschied zu Teil I zeigt sich hier eine geringere Verzögerungszeit, die mit 0.41 Minuten zu vernachlässigen ist. Die Inspektion der über die Patienten gemittelten Konzentrationsverlaufskurven in Abbildung 5.1.3. läßt übereinstimmend für alle Meßzeitpunkte höhere Werte in Teil III erkennen.

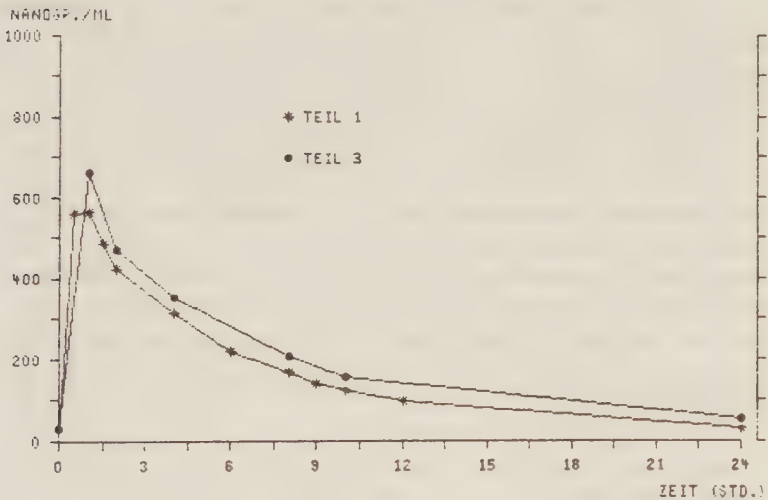


Abb. 5.1.3. : Plasmaspiegel gemittelt über die Patienten im Vergleich des ersten und letzten Behandlungstages

Das Plasmaspiegelmaximum liegt hier um 12 % höher als in Teil I. Dabei handelt es sich um die höchste Abweichung der beiden Plasmaspiegel zu einander entsprechenden Meßzeitpunkten. Die Anwendung des WILCOXON-Tests auf die individuellen Konzentrationen in beiden Teilversuchen liefert für keinen der vergleichbaren Zeitpunkte signifikante Werte auf dem 5 %-Niveau. Daraus folgt, daß die in Teil III beobachteten,

höheren Konzentrationswerte nicht überzufällig von denen in Teil I abweichen. Die Plasmaspiegel ohne Vorbehandlung sind also nicht signifikant von denen nach einer Langzeitbehandlung mit Trazodone von insgesamt 21 Tagen zu unterscheiden.

Bei gleichen Invasionshalbwertszeiten (0.05 Std.) in Teil I und III ist eine Gegenüberstellung der Eliminationshalbwertszeiten zwischen allen Teilen der Untersuchung bereits in Tabelle 5.1.2.2. gegeben. So wurde für die schnelle Phase der Elimination in Teil III eine etwas kürzere ( $t_{50\%} = 1.9$  Std. gegenüber 2.5 Std.), für die langsame Phase eine etwas längere Halbwertszeit (9.9 Std. gegenüber 8.6 Std.) im Vergleich zu Teil I ermittelt. Ob es sich dabei um signifikante Unterschiede im statistischen Sinne handelt, läßt sich aus den vorhandenen Daten nicht berechnen.

Eine Begründung für die verzögerte Elimination der langsamen Phase in Teil III mag darin zu sehen sein, daß den Patienten keine Beschränkung der Nahrungsaufnahme im Gegensatz zu Teil I auferlegt worden war. Dieser Befund läßt sich mit den von JAUCH, R. et al. 1976 erhaltenen Ergebnissen bei Normalpersonen in Einklang bringen (vgl. Tabelle 5.1.2.2.).

Zusammenfassend kann man zum Vergleich der beiden Teilversuche mit peroraler Applikation sagen, daß sich trotz gewisser numerischer Unterschiede in den terminalen Halbwertszeiten das pharmakokinetische Verhalten der Muttersubstanz nicht ändert. Somit kann die Frage nach einer wirksamen Enzyminduktion für Trazodone im untersuchten Dosierungsbereich verneint werden. Es zeigt sich auch bei einer Langzeitbehandlung über 21 Tage mit unterschiedlichen Tagesdosierungen von 50 - 300 mg p.o. und i.v. keine signifikante Veränderung der Geschwindigkeitskonstanten. Die Interpretation dieser Befunde hat wichtige Konsequenzen für die Beurteilung der Gefahr einer Arzneimittelgewöhnung. Darauf soll an späterer Stelle noch näher eingegangen werden.

## 5.2. Ergebnisse des psychopathometrischen Abschnitts

### 5.2.1. Auswertung der biographischen Variablen

In der Gruppe der Kinetikpatienten wird ein Altersmittelwert von 37,3 Jahren errechnet, gegenüber 51,7 Jahren bei den restlichen Patienten. In der Kinetik-Gruppe war der jüngste Patient 20, der älteste 48 Jahre alt. In der Restgruppe fand sich eine Altersstreuung von 34 bis 75 Jahren.

Die Signifikanzprüfung wurde für die Variable Alter ebenso wie für die übrigen Variablen des Teilgruppenvergleichs mittels U-Tests nach MANN und WHITNEY 1947 durchgeführt. Dieses statistische Vorgehen wurde gegenüber einem parametrischen Signifikanztest deshalb bevorzugt, weil bei einer Gruppe von 7 Patienten die Normalverteilungsannahmen nur sehr unzureichend überprüfbar sind. Andererseits war auch bei den restlichen Patienten wegen gelegentlich zu geringen Stichprobenumfangs nicht bei jedem Vergleich eine Approximation durch die Normalverteilung möglich.

So ergab sich nach dem U-Test, daß die Kinetik-Patienten eine signifikant jüngere Teilgruppe darstellen.

Dieser Befund mag damit zusammenhängen, daß in erster Linie den jüngeren Patienten die Belastungen durch die häufigen Blutabnahmen zugemutet wurden. Außerdem war für die Patienten der Kinetikstudie von vornherein eine Altersbeschränkung von 20 - 55 Jahren festgelegt worden.

In der Tabelle 5.2.1.1. sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für die Variablen Alter, Dauer der Depression, Anzahl bisheriger Phasen, sowie für den Intelligenzquotienten zusammenfassend dargestellt.

| Variable                                               |   | Kinetik-<br>Patienten<br>(n = 7) | restliche<br>Patienten<br>(n = 22) |
|--------------------------------------------------------|---|----------------------------------|------------------------------------|
| Alter                                                  |   | 37.3                             | 51.7                               |
|                                                        | s | 10.29                            | 13.72                              |
| Dauer der Depression<br>(Jahre) seit Erkrankungsbeginn |   | 4.3                              | 7.6                                |
|                                                        | s | 7.87                             | 8.65                               |
| Anzahl bisheriger<br>Phasen                            |   | 1.3                              | 3.5                                |
|                                                        | s | 1.60                             | 4.53                               |
| MWT-B                                                  |   | 26.1                             | 29.9                               |
| (Rohpunkte)                                            | s | 5.46                             | 3.81                               |

Tabelle 5.2.1.1. : Mittelwerte und Standardabweichungen  
der biographischen Variablen und des  
Intelligenzquotienten

Sicherlich nicht unabhängig von der Altersverteilung in beiden Teilstichproben ist die bisherige Dauer der bestehenden Depression. Sie beträgt für die Kinetik-Patienten im Mittel 4.3, für die restlichen Patienten 7.6 Jahre. Die Anzahl der bis zur Aufnahme in die Studie durchgemachten Phasen - es handelte sich in allen Fällen ausschließlich um depressive Phasen - betrug 1.3 für die Kinetik- und 3.5 für die restliche Gruppe.

Weder für die Dauer der Erkrankung noch für die Anzahl bisheriger Phasen ließen sich im Gegensatz zu den Altersunterschieden signifikante Mittelwertsdifferenzen für die untersuchten Teilgruppen nachweisen.

Bei der Betrachtung der MWT-B-Rohwerte zeigt sich mit 26.1 Punkten ein durchschnittlich niedrigerer Intelligenzquotient für die Kinetikpatienten gegenüber den restlichen mit 29.9 Punkten. Auch dieser Unterschied ist nicht signifikant im statistischen Sinne. Eine Zusammenfassung der statistischen Analysen für die eben beschriebenen Variablen gibt Tabelle 5.2.1.2.

| Variable                 |           | Kinetik-Patienten | restliche Patienten |
|--------------------------|-----------|-------------------|---------------------|
| Alter                    | Rangsumme | 61.00             | 374.00              |
|                          | U-Wert    | 33.00*            |                     |
| Dauer der Depression     | Rangsumme | 132.00            | 303.00              |
|                          | U-Wert    | 50.00             |                     |
| Anzahl bisheriger Phasen | Rangsumme | 77.50             | 357.50              |
|                          | U-Wert    | 49.50             |                     |
| MWT-B Rohpunkte          | Rangsumme | 72.00             | 363.00              |
|                          | U-Wert    | 44.00             |                     |
| kritische                |           |                   |                     |
| $U_{7/22} = 38$          |           |                   |                     |

Stern\* bedeutet signifikant auf dem 5 %-Niveau

Tabelle 5.2.1.2. : Statistische Analyse für die Variablen Alter, Dauer der Depression, Anzahl bisheriger Phasen und Intelligenzquotient

### 5.2.2. Die Ergebnisse der psychopathometrischen Testverfahren

Die Tabelle 5.2.2. soll die Ausgangswerte der untersuchten Testverfahren im Vergleich der Medianwerte und der mittleren Quartilsabstände zum ersten Untersuchungszeitpunkt (Tag 0) verdeutlichen.

| Testverfahren |           | Kinetik-Pat.<br>(n = 7) | restl. Patienten<br>(n = 22) |
|---------------|-----------|-------------------------|------------------------------|
| LtD           | Md.       | 53.2                    | 62.8                         |
|               | m.Qu.abs. | 45.00                   | 33.33                        |
| EDS           | Md.       | 17.0                    | 19.5                         |
|               | m.Qu.abs. | 11.00                   | 7.92                         |
| HamD          | Md.       | 21.0                    | 24.0                         |
|               | m.Qu.abs. | 7.63                    | 7.21                         |
| SasM          | Md.       | 13.0                    | 12.7                         |
|               | m.Qu.abs. | 11.13                   | 5.25                         |

Tab. 5.2.2. : Testwerte der verwendeten Untersuchungsverfahren am Tag 0

Von den in der Gesamtuntersuchung verwendeten psychopathometrischen Testverfahren wurden für die folgenden signifikante Ergebnisse im Längsschnittvergleich über fünf Untersuchungszeitpunkte gefunden: Für die Gesamtstichprobe von 29 Patienten ließen sich im LtD, in der EDS, in der HamD und in der SasM statistisch bedeutsame Veränderungen zwischen mehreren Testzeitpunkten ermitteln. In den übrigen Leistungs- und Selbstbeurteilungsverfahren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Längsschnittvergleich über die Gesamtstichprobe. Deshalb wurde

bei der weiteren Auswertung von einem Vergleich der Teilstichproben abgesehen, da bei diesem Vorgehen keine wesentlichen Unterschiede zu erwarten waren.

#### 5.2.2.1. Testergebnisse im LtD

Unter der Behandlung ergaben sich im Leistungstest für endogene Depressionen im Längsschnittvergleich für beide Teilgruppen signifikante Verbesserungen. Die Tabelle 5.2.2.1.1. zeigt, zwischen welchen Untersuchungszeitpunkten statistisch bedeutsame Unterschiede auftreten.

| Gruppe                          | LtD        | Untersuchungszeitpunkte |      |      |        |        |
|---------------------------------|------------|-------------------------|------|------|--------|--------|
|                                 |            | 0                       | 3    | 7    | 14     | 21     |
| Kinetik-<br>Patienten           | Rangsummen | 20.5                    | 12.5 | 16.0 | 29.0   | 27.0   |
|                                 | -differenz |                         |      |      | -16.5* |        |
|                                 |            |                         |      |      | (3/14) |        |
| Nicht-<br>Kinetik-<br>Patienten | Rangsummen | 39.0                    | 32.0 | 35.5 | 48.0   | 55.5   |
|                                 | -differenz |                         | /    |      |        | -23.5* |
|                                 |            |                         |      |      |        | (3/21) |

Tabelle 5.2.2.1.1.: LtD-Rangsummen für Kinetik- und restliche Patienten mit Kennzeichnung signifikanter Werte

Daraus geht hervor, daß bei den Kinetik-Patienten eine wesentliche Verbesserung in den LtD-Werten zwischen dem 3. und 14. Untersuchungstag zu beobachten ist. Bei einer Rangsummendifferenz von -16.5 ist dieser Unterschied im WILCOXON-WILCOX-Test auf dem 5 %-Niveau signifikant.

Bei den restlichen Patienten zeigt sich eine statistisch bedeutsame Veränderung in den LtD-Meßwerten erst zwischen dem 3. und 21. Untersuchungszeitpunkt (Rangsummendifferenz -23.5 signifikant auf dem 5 %-Niveau). Wie die Abbildung 5.2.2.1. veranschaulicht, steigen zwar die Medianwerte für diese Gruppe auch zwischen dem 3. und 14. Untersuchungstag an, jedoch können die gemessenen Unterschiede statistisch nicht gesichert werden.

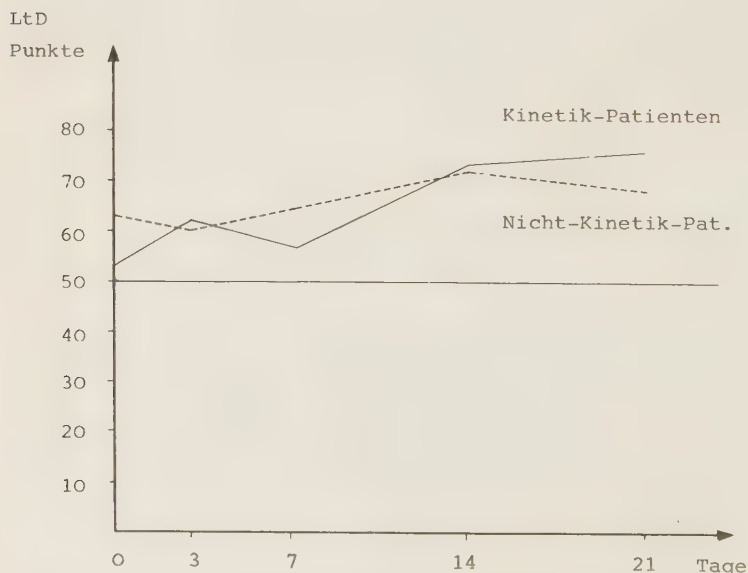


Abb. 5.2.2.1.: Medianverläufe der LtD-Werte getrennt für beide Teilstichproben

Neben den oben angeführten Längsschnittvergleichen wurde für jeden Untersuchungszeitpunkt getrennt auf Unterschiede zwischen den beiden Teilgruppen geprüft. Aus den unter 5.2.1. genannten Gründen wurden zu diesem Zweck wieder verteilungsfreie U-Tests nach MANN und WHITNEY durchgeführt. Tabelle 5.2.2.1.2. zeigt die Gegenüberstellung der Rangsummen für beide Gruppen über die 5 Meßzeitpunkte mit den entsprechenden U-Werten.

| Gruppe    | - LtD      | Untersuchungszeitpunkte |            |            |            |            |
|-----------|------------|-------------------------|------------|------------|------------|------------|
|           |            | 0                       | 3          | 7          | 14         | 21         |
| Kinetik-  |            |                         |            |            |            |            |
| Patienten | Rangsummen | 100.0                   | 101.0      | 86.0       | 104.0      | 79.5       |
| restliche |            |                         |            |            |            |            |
| Patienten |            | 335.0                   | 277.0      | 320.0      | 247.0      | 151.5      |
|           | U-Wert     | 72.0                    | 67.0       | 58.0       | 57.0       | 46.5       |
|           | kritischer | $U_{7/22}$              | $U_{7/20}$ | $U_{2/21}$ | $U_{7/19}$ | $U_{7/14}$ |
|           | Wert       | = 38                    | = 34       | = 36       | = 32       | = 22       |

Tabelle 5.2.2.1.2.: Rangsummen und U-Werte für den Teilgruppenvergleich über die einzelnen Meßzeitpunkte

Aus der Tabelle 5.2.2.1.2. geht hervor, daß sich im Leistungstest für endogene Depressionen bei einem kritischen U-Wert (22 bis 38 je nach Stichprobenumfang) keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den beiden Teilgruppen ergeben. Diese Befunde werden auch durch die Betrachtung der Medianverläufe in Abb. 5.2.2.1. deutlich.

#### 5.2.2.2. Die Ergebnisse in der Erlanger Depressions-Skala

Die Abb. 5.2.2.2. zeigt die Medianverläufe für die Erlanger Depressions-Skala getrennt für die 7 Kinetik-Patienten und für die Restgruppe.

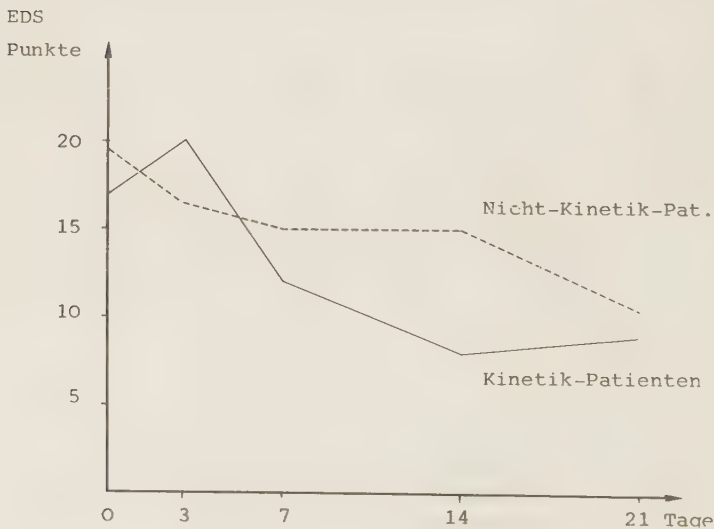


Abb. 5.2.2.2. : Medianverläufe der EDS für die beiden Teilstichproben

Der U-Test für den Vergleich zwischen den Gruppen ergibt einen hoch-signifikanten Unterschied am 14. Untersuchungstag. Ein Median von 8 EDS-Punkten bei den Kinetik-Patienten gegenüber 15 Punkten in der Restgruppe spricht für deutlich bessere Werte in der Kinetik-Gruppe. Sie liegt in ihren Werten mit Ausnahme des 3. Tages zu allen Untersuchungszeitpunkten unter denen der Restgruppe. Von den offensichtlichen Unterschieden ist jedoch nur der am 14. Tag bei einem U-Wert von 17,5 und einem kritischen  $U_{7/19} = 32$  auf der 1 %-Stufe signifikant (CLAUSS, G. & EBNER, H. 1969, Tafel 7). In der Tabelle 5.2.2.2.1. sind die Rangsummen und die U-Werte für die beiden Gruppen zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten dargestellt.

| Gruppe              | EDS             | Untersuchungszeitpunkte |                 |                 |                 |                 |
|---------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                     |                 | 0                       | 3               | 7               | 14              | 21              |
| Kinetik-Patienten   | Rangsummen      | 100.5                   | 103.5           | 73.0            | 45.5            | 58.0            |
| restliche Patienten |                 | 334.5                   | 274.5           | 333.0           | 305.5           | 152.0           |
|                     | U-Wert          | 72.5                    | 64.5            | 45.0            | 17.5**          | 30.0            |
|                     | kritischer Wert | $U_{7/22} = 38$         | $U_{7/20} = 34$ | $U_{7/21} = 36$ | $U_{7/19} = 32$ | $U_{7/13} = 20$ |

Sterne\*\* bedeuten signifikant auf dem 1 %-Niveau

Tabelle 5.2.2.2.1.: Rangsummen und U-Werte getrennt für die Kinetik- und die restlichen Patienten zu allen Beobachtungszeiten

In den Längsschnittvergleichen läßt sich für die Kinetik-Gruppe eine im statistischen Sinne wesentliche Verbesserung zwischen dem Tag 0 und 14 sichern. Wie aus der Abb. 5.2.2.2. ersichtlich, zeichnen sich aber auch zwischen den Zeitpunkten 3/7, 3/14, 3/21, 7/14 und 7/21 Verbesserungen im Sinne einer Abnahme der EDS-Punktzahlen ab. Bei einer Rangsummen-Differenz von 18.5 gegenüber 18.0 (LIENERT, G. A. 1975, Tafel VI-6-1-1) ist jedoch nur der Unterschied zwischen den Untersuchungszeitpunkten 0 und 14 auf dem 5 %-Niveau signifikant. Der Tabelle 5.2.2.2. sind die Rangsummen und die signifikanten Differenzbeträge für beide Teilstichproben zu den einzelnen Testzeitpunkten zu entnehmen.

| Gruppe            | EDS        | Untersuchungszeitpunkte |      |      |        |      |
|-------------------|------------|-------------------------|------|------|--------|------|
|                   |            | 0                       | 3    | 7    | 14     | 21   |
| Kinetik-Patienten | Rangsummen | 30.0                    | 27.5 | 22.0 | 11.5   | 14.0 |
|                   | -differenz |                         |      |      | 18.5*  |      |
|                   |            |                         |      |      | (0/14) |      |
| Restgruppe        | Rangsummen | 53.5                    | 34.5 | 41.5 | 32.0   | 33.5 |
|                   | -differenz |                         |      |      |        |      |

Tabelle 5.2.2.2.2.: Ergebnisse der Erlanger Depressions-Skala im Längsschnittvergleich nach WILCOXON-WILCOX

Daraus läßt sich erkennen, daß die konstanten Verbesserungen der restlichen Patienten (vgl. Medianverläufe in Abb. 5.2.2.2.) zu fast allen Untersuchungszeitpunkten zu gering waren, um eine statistisch abgesicherte Aussage zuzulassen.

#### 5.2.2.3. Zur Auswertung der HAMILTON-Skala

Die vom behandelnden Arzt auszufüllende Fremdbeurteilungsskala, die Depressionsskala nach HAMILTON wurde : zu jeweils drei Untersuchungszeitpunkten angewendet. Es sollte zu Beginn der Studie am Tag 0, nach einer Woche und am Schluß, Tag 21, der psychopathologische Zustand der Patienten eingeschätzt werden.

Die HAMILTON-Skala macht folgende Unterschiede im Längsschnittvergleich deutlich: Bei beiden Gruppen ergeben sich konstante Verbesserungen über die drei Beurteilungszeitpunkte. Aus der Abb. 5.2.2.3. ist die kontinuierliche Reduzierung der Punktzahlen in der HAMILTON-Skala im Medianverlauf getrennt für beide Stichproben ersichtlich.

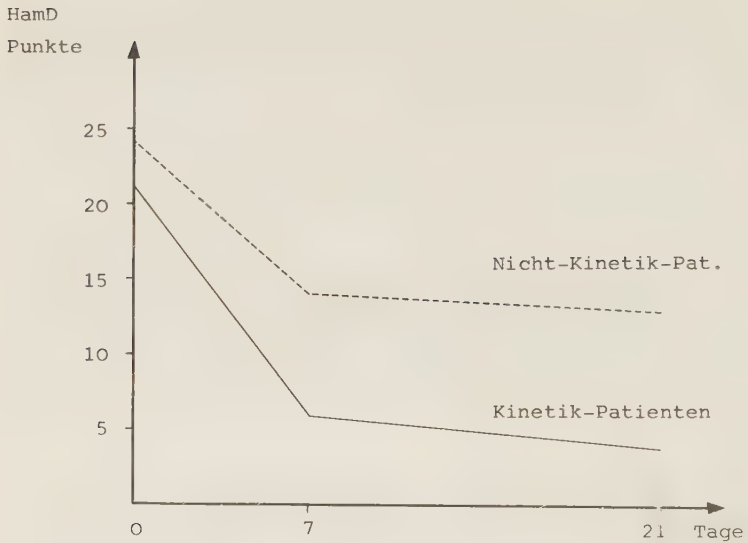


Abb. 5.2.2.3.: Medianverläufe für die Ergebnisse in der HAMILTON-Skala

Ein statistisch signifikanter Unterschied läßt sich sowohl für die Kinetik als auch für die restlichen Patienten zwischen Tag 0 und 21 nachweisen. Rangsummen-differenzen von 11.0 für die Kinetik-Gruppe und 15.5 für die Restgruppe sind in beiden Fällen auf der 1 %-Stufe hoch-signifikant. In der Tabelle 5.2.2.3.1. sind die Ergebnisse des Längsschnittvergleichs für beide Teilstichproben zusammengefaßt.

| Gruppe            | HAMILTON-Skala | Untersuchungszeitpunkte |      |        |
|-------------------|----------------|-------------------------|------|--------|
|                   |                | 0                       | 7    | 21     |
| Kinetik-Patienten | Rangsummen     | 20.0                    | 13.0 | 9.0    |
|                   | -differenz     |                         |      | 11.0** |
|                   |                |                         |      | (0/21) |
| Restgruppe        | Rangsummen     | 47.0                    | 35.5 | 31.5   |
|                   | -differenz     |                         |      | 15.5** |
|                   |                |                         |      | (0/21) |

Tabelle 5.2.2.3.1.: Rangsummenwerte für die Punktzahlen  
in der HAMILTON-Skala

Im Teilgruppenvergleich werden die Kinetik-Patienten zu allen drei Zeitpunkten besser eingestuft als die restlichen Patienten. Bei einem kritischen  $U_{7/19} = 32$  und einem berechneten U-Wert von 29 erweist sich jedoch nur der Unterschied am Tag 21 als signifikant auf dem 5 %-Niveau. Tabelle 5.2.2.3.2. beinhaltet die Rangsummen und U-Werte getrennt für die Gruppen zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten.

| Gruppe              | HAMILTON-Skala  | Untersuchungszeitpunkte |       |                 |
|---------------------|-----------------|-------------------------|-------|-----------------|
|                     |                 | 0                       | 7     | 21              |
| Kinetik-Patienten   | Rangsummen      | 73.0                    | 76.0  | 57.0            |
| restliche Patienten |                 | 362.0                   | 359.0 | 294.0           |
|                     | U-Wert          | 45.0                    | 48.0  | 29.0*           |
|                     | kritischer Wert | $U_{7/22} = 38$         |       | $U_{7/19} = 32$ |

Tabelle 5.2.2.3.2.: Resultate für den Vergleich zwischen den Gruppen im U-Test nach MANN und WHITNEY

#### 5.2.2.4. Ergebnisse in der Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen

Bei der SasM handelt es sich um einen Untertest der in Erlangen entwickelten Syndromspezifischen Selbsteinschätzungs-Skalen (s. OTT, C. 1981).

Nach dieser Skala sollten die Patienten an den Tagen 0, 3, 7, 14 und 21 der Studie ihre körperliche Befindlichkeit einschätzen. Die Medianverläufe der Punktwerte sind getrennt für die Kinetik-Patienten und für die Restgruppe in Abb. 5.2.2.4. zu sehen.

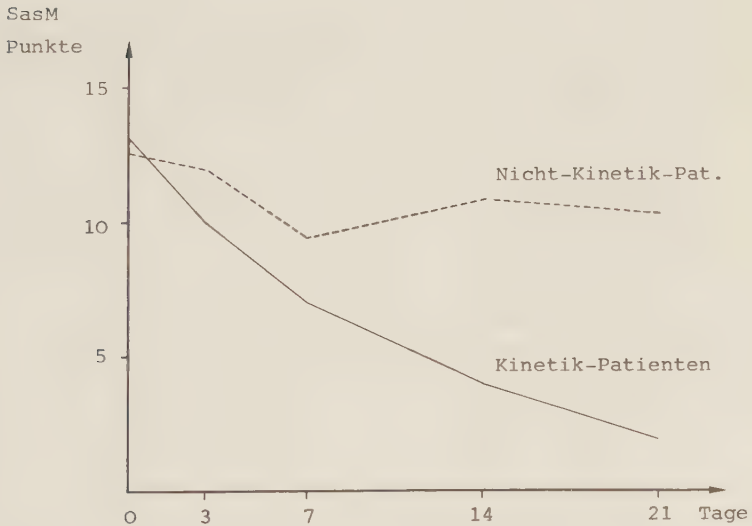


Abb. 5.2.2.4. : Medianwerte der Scores in der Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen

Die Tabellen 5.2.2.4.1. und 5.2.2.4.2. zeigen die Ergebnisse in der SasM nach dem U-Test bzw. nach dem WILCOXON-WILCOX-Test.

| Gruppe              | SasM            | Untersuchungszeitpunkte |                 |       |                 |                 |
|---------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------|-----------------|-----------------|
|                     |                 | 0                       | 3               | 7     | 14              | 21              |
| Kinetik-Patienten   | Rangsummen      | 105.0                   | 82.5            | 94.0  | 71.5            | 45.5            |
| restliche Patienten |                 | 330.0                   | 295.5           | 284.0 | 279.5           | 185.5           |
|                     | U-Wert          | 77.0                    | 54.5            | 66.0  | 43.5            | 17.5**          |
|                     | kritischer Wert | $U_{7/22} = 38$         | $U_{7/20} = 34$ |       | $U_{7/19} = 32$ | $U_{7/14} = 22$ |

Tabelle 5.2.2.4.1.: Rangsummen und U-Werte im Vergleich zwischen den Gruppen

| Gruppe            | SasM       | Untersuchungszeitpunkte |      |      |        |        |
|-------------------|------------|-------------------------|------|------|--------|--------|
|                   |            | 0                       | 3    | 7    | 14     | 21     |
| Kinetik-Patienten | Rangsummen | 31.0                    | 25.5 | 22.5 | 14.0   | 12.0   |
|                   | -differenz |                         |      |      | 17.0*  | 19.0*  |
|                   |            |                         |      |      | (0/14) | (0/21) |
| Restgruppe        | Rangsummen | 50.5                    | 44.0 | 31.0 | 38.0   | 31.5   |
|                   | -differenz |                         |      |      |        |        |

Tabelle 5.2.2.4.2.: Ergebnisse der SasM im Längsschnittvergleich nach dem WILCOXON-WILCOX-Test

Der Vergleich der Teilgruppen zeigt mit Ausnahme einer zu vernachlässigenden Differenz von 0.3 Medianwertpunkten am Tag 0 konstant positivere Werte für die Kinetik-Patienten. Der Unterschied am Tag 21 ist bei einem U-Wert von 17.5 (kritisches  $U_{7/14} = 17.0$ ) hoch-signifikant auf der 1 %-Stufe. Die Verbesserungen der Kinetik-Patienten gegenüber den restlichen können zu den anderen Untersuchungszeitpunkten nicht statistisch gesichert werden.

Wie aus Tabelle 5.2.2.4.2. hervorgeht, erniedrigen sich zwischen allen Beobachtungszeitpunkten die Rangsummen der Kinetik-Gruppe. Auf dem 5 %-Niveau sind für diese Gruppe die Rangsummendifferenzen zwischen Tag 0 und 14 und zwischen Tag 0 und 21 (die Werte betragen 17.0 bzw. 19.0) bei kritischen Werten von 38.0 und 31.5 signifikant.

Bei den restlichen Patienten zeigen sich in der Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen keine statistisch bedeutsamen Veränderungen zu allen Beobachtungszeitpunkten.

### 5.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

zu H 1: Durch einen Vergleich der Flächen unter den Konzentrationsverlaufskurven der 7 Kinetik-Patienten wird eine Resorption von ca. 80 - 100 % für die p.o. Aufnahme von 50 mg Trazodone festgestellt. Für Normalpersonen wird die Resorption mit nahezu 100 % angegeben (JAUCH, R. et al. 1976).

Das schnelle Erreichen der Plasmaspiegelm maxima läßt auf eine sehr rasche Resorption der Substanz schließen. Dies gilt sowohl für die Patienten (40 Min.), als auch für Normalpersonen (50 Min.).

Ein interindividueller Flächenvergleich für die p.o. Gabe (Teil I) läßt zwei Gruppen unterschiedlicher Resorption erkennen: good-resorbers (Patient 2, 14, 16, 26 und 29) und bad-resorbers (Patient 6 und 19).

zu H 2: Die Invasion geht mit einer Halbwertszeit von 0.1 Stunden für depressive Patienten rascher vor sich als bei gesunden Probanden (0.3 Std.). Sowohl bei den Patienten als auch bei den normalen Versuchspersonen verläuft die Elimination der peroral aufgenommenen Substanz in einer schnellen und in einer langsamen Phase. Bei den Patienten geht die schnelle

Phase langsamer (HWZ 2.5 Std.) vor sich, die langsame Phase rascher (HWZ 8.6 Std.) als bei den Normalpersonen (HWZ 1.1 bzw. 10.7 Std.). In der zeitlichen Verzögerung (lag-time) der Plasmaspiegelkurven zeigt sich kein bedeutsamer Unterschied zwischen Patienten und Gesunden (0.30 bzw. 0.33 Std.).

zu H 3: Aufgrund der rechnerisch ermittelten Plasmaspiegelmaxima läßt sich bei einer Dosierung von 100 bis 300 mg Trazodone über 9 Tage keine Kumulationsneigung erkennen. Auch die experimentell bestimmten täglichen Ausgangswerte zeigen bei keinem Patienten einen wesentlichen dosisunabhängigen Anstieg der Plasmaspiegel.

zu H 4: Die Invasionshalbwertszeiten zeigen für die p.o. Applikation nur geringfügige Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Versuchspersonen (0.1 h gegenüber 0.3 h). Die Eliminationshalbwertszeiten verhalten sich jedoch für unsere Kinetik-Patienten und für Normalpersonen unterschiedlich: Für die Patienten dauert sowohl die schnelle als auch die langsame Phase der Elimination bei p.o. Gabe von Trazodone länger als bei i.v. Applikation. Bei gesunden Normalpersonen sind die Verhältnisse gerade umgekehrt. Die Verzögerungszeiten des Konzentrationsanstiegs sind für perorale und intravenöse Aufnahme der Substanz bei Kranken und Gesunden annähernd gleich.

zu H 5: Die Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter im Teil I und III der Kinetik-Studie können im Zufallsbereich liegend angenommen werden, ebenso die

unterschiedlichen Plasmaspiegel zu den einzelnen Meßzeitpunkten für die Kinetik-Patienten nach p.o. Gabe von 50 mg Trazodone am ersten und letzten Behandlungstag (Test nach WILCOXON, F. 1946).

zu H 6: Ein signifikanter Unterschied ergibt sich bei den biographischen Variablen nur hinsichtlich des Alters der Patienten. Die 7 Kinetik-Patienten stellen eine signifikant jüngere Gruppe als die restlichen dar (MANN-WHITNEYS U-Test,  $\alpha = 5\%$ ). Hinsichtlich der Dauer der Depression und der Anzahl bisheriger Phasen erweisen sich die Unterschiede nicht als statistisch signifikant. Auch die Intelligenzquotienten, die bei den Kinetik-Patienten im Mittel etwas niedriger sind (26.1 gegenüber 29.9 Punkte), lassen keine statistische Schlußfolgerung zu.

zu H 7: Von den in der Gesamtuntersuchung eingesetzten Testverfahren zeigen sich in den folgenden bedeutsame Veränderungen: im Leistungstest für endogene Depressionen (LtD), in der Erlanger Depressions-Skala (EDS), in der Depressions-Skala nach HAMILTON (HamD) und in der Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen (SasM). Im LtD verbessern sich die Werte der Kinetik-Patienten signifikant zwischen dem 3. und 14. Untersuchungstag ( $\alpha = 5\%$ ), bei den restlichen Patienten zwischen Tag 3 und 21.

Die Rohpunkte in der EDS zeigen hoch-signifikante Unterschiede am 14. Tag ( $\alpha = 1\%$ ). Obwohl sich die Kinetik-Patienten mit Ausnahme des 3. Tages

zu allen Untersuchungszeitpunkten mehr als die restlichen Patienten verbesserten, kann nur das Ergebnis des 14. Tages statistisch gesichert werden. Im Längsschnittvergleich läßt sich bei einer Verbesserung der Kinetik-Gruppe zu allen Meßzeitpunkten der Unterschied zwischen Tag 0 und 14 statistisch sichern (5 %-Niveau).

In der Depressionsskala nach HAMILTON ergeben sich konstante Verbesserungen zu allen Beobachtungszeitpunkten für beide Teilstichproben. Die Unterschiede zwischen Tag 0 und 21 sind hoch-signifikant für beide Gruppen ( $\alpha = 1\%$ ). Die Kinetik-Patienten werden zu allen Zeitpunkten besser eingeschätzt als die restlichen. Der Unterschied am Tag 21 ist signifikant auf dem 5 %-Niveau.

Auch in der SasM ergeben sich Veränderungen zugunsten der Kinetik-Gruppe, wobei der Unterschied am Tag 21 die 1 %-Signifikanzgrenze erreicht. Der Längsschnittvergleich liefert signifikante Verbesserungen ( $\alpha = 5\%$ ) für die Kinetik-Patienten zwischen Tag 0 und 14, sowie zwischen Tag 0 und 21.

## 6. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

### 6.1. Besprechung der pharmakokinetischen Ergebnisse

Die geringere Resorptionsquote (80 - 100 %) bei unserem Patienten nach p.o.-Applikation im Vergleich zur vollständigen Resorption bei Normalpersonen ist mit der unterschiedlichen Bestimmungsmethode zu erklären. In der Untersuchung von JAUCH, R. et al. (1976) wurden zur Ermittlung der Resorption die Konzentrationen einer raschen i.v.-Injektion zum Vergleich mit p.o.-Gabe herangezogen. Nach dem DOSTschen Prinzip kann auf diese Weise durch einen Vergleich korrespondierender Flächen unter den Plasmaspiegelkurven die Resorption einer Substanz bei unterschiedlicher Verabreichung berechnet werden (GLADTKE, E. & v. HATTINGBERG, H. M. 1973). In der vorliegenden Studie konnte aus verschiedenen Gründen nicht nach diesem Prinzip verfahren werden. Nicht zuletzt wurde deshalb von einer Bolus-Injektion abgesehen, weil sie bei den Patienten unangenehme Nebenwirkungen hervorrufen kann, wie z.B. Müdigkeit, Kopfschmerz, Schwindel, Kreislauf labilität und andere vegetative Erscheinungen. Deshalb wurde die Resorption durch eine Gegenüberstellung der Flächen unter den Konzentrationsverläufen nach p.o.-Gabe von 50 mg Trazodone und nach intravenöser Dauertropfinfusion von 200 bis 300 mg geschätzt. Dieses Vorgehen widerspricht dem DOSTschen Prinzip in zweierlei Hinsicht: einmal kann nicht davon ausgegangen werden, daß bei Dauertropfinfusion, wie dies bei rascher i.v.-Injektion der Fall ist, unmittelbar nach Applikation ein Verteilungsgleichgewicht der Substanz im Blut vorhanden ist. Zum anderen ist die Gleichheit der Dosierung auf Grund therapeutischer Erwägungen nicht eingehalten worden. Dem sollte durch Justierung

der intravenösen auf die perorale Dosierung Rechnung getragen werden.

Die anhand des Flächenvergleichs in Teil I der Kinetik-Studie vorgenommene Aufteilung in good- und bad-resorbers, läßt sich aufgrund der Ergebnisse in den psychopathometrischen Testverfahren nicht aufrechterhalten. Die als bad-resorbers ausgewiesenen Patienten 6 und 19 lassen keine überzufällige Häufung ihrer Verlaufseigenschaften im Vergleich zu den Patienten 2, 14, 16, 26 und 29 (good-resorbers) erkennen. Für alle verwendeten Testverfahren wurden nach der Berechnung orthogonaler Polynome (LIENERT, G. A. 1978) die Patienten nach Verlaufstypen aufgeteilt. Bei keinem der ermittelten Verlaufstypen sind die Patienten 6 und 19 häufiger vertreten als die übrigen Kinetik-Patienten. Da zur Aufteilung in good- und bad-resorbers keine statistische Analyse vorgenommen werden konnte, müssen die Flächenunterschiede zwischen den Patientengruppen in Teil I als zufällig betrachtet werden. In diese Richtung deuten auch die Befunde in Teil III der Kinetik-Studie. Bei einer größeren Patientenzahl und der dadurch ermöglichten Anwendung geeigneter Statistikverfahren wäre eine Unterscheidung nach verschiedenen Resorptionstypen durchaus denkbar. Auch wäre so möglicherweise eine Zuordnung der Plasmaspiegel zu den Testwerten verschiedener Patientengruppen zu treffen. Dies war in der vorliegenden Untersuchung zwar erwünscht, konnte aber aus den genannten Gründen nicht realisiert werden.

Wie in Teil II der Studie festgestellt wurde, zeigt Trazodone auch bei einer Maximaldosis von 300 mg über mehrere Tage keine Tendenz zur Kumulation. Trazodone wird bei einer Halbwertszeit von 1.9 bis 2.5 Stunden (p.o.-Gabe von 50 mg) bei den üblichen Dosierungsintervallen bis zu einem Konzentrationswert von maximal 650 ng/ml eliminiert, so daß keine Überdosierungser-

scheinungen auftreten können. Deshalb und wegen des nahezu vollständigen Fehlens von Nebenwirkungen (siehe dazu u.a. OTT, C. 1981) ist Trazodone auch für die ambulante Praxis bei depressiven Patienten zu empfehlen. Wegen der zeitlich verzögerten Antriebssteigerung bei guter depressionslösender Wirkung kann von einem geringen Suizidrisiko ausgegangen werden (POHLMETTER, H. 1978). Jedoch darf bei Äußerung von Suizidgedanken nicht von einer stationären Aufnahme und der zusätzlichen Gabe eines Neurothymoleptikums abgesehen werden.

Die Interpretation von H 4, daß Trazodone bei depressiven Patienten im Vergleich zu Normalpersonen sowohl in seiner schnellen, als auch in seiner langsamen Phase verzögert ausgeschieden wird, läßt nur Spekulationen zu. Die Erklärung dieser Befunde würde den Rückgriff auf eine Theorie der Antidepressiva unter Annahme eines Rezeptormodells verlangen. Außerdem wäre in diesem Zusammenhang eine Wechselwirkung von Trazodone mit biogenen Aminen zu diskutieren. Ähnlich wie trizyklische Antidepressiva ihre antriebssteigernde Wirkung nur bei depressiven Patienten entfalten, könnte unter Einfluß von Trazodone der Stoffwechsel biogener Amine so verändert werden, daß sich die Elimination gegenüber Normalpersonen verzögert. Weitergehende Überlegungen, wie man sich die Wirkung von Trazodone auf die Stoffwechselvorgänge der biogenen Amine vorstellen könnte, würden über den Rahmen dieser Studie hinausgehen.

Die Ergebnisse der Teile I und III der Kinetik-Studie zeigen, daß bei einer Langzeitbehandlung mit Trazodone in einem Dosierungsbereich von 50 bis 300 mg keine Veränderungen in der Konzentrationshöhe auftreten. Die

höheren Plasmaspiegel nach der letzten peroralen Applikation nach 21-tägiger Behandlung liegen gegenüber den Konzentrationswerten am ersten Tag im Zufallsbereich. Somit muß die Annahme einer Enzyminduktion der Substanz abgelehnt werden. Dies bedeutet, daß innerhalb dieses Behandlungszeitraums mit Trazodone keine Enzymsysteme aktiviert werden, die eine schnellere Metabolisierung und Elimination der Substanz bewirken würden. Unter der theoretischen Annahme der Wirkung einer Enzyminduktion sinkt der Plasmaspiegel eines Arzneimittels nach einer bestimmten Behandlungsdauer schneller als vorher ab.

Der Vergleich der Plasmaspiegel in Teil I und III dieser Untersuchung beweist, daß für Trazodone das Prinzip der Enzyminduktion nicht gültig ist. Diese Tatsache ist vorteilhaft im Hinblick auf einen Gewöhnungseffekt. Denn auch bei längerer Einnahme von Trazodone kommt es bei den üblichen Dosierungsintervallen nicht zu einem Absinken unter einen als wirksam bekannten Plasmaspiegel.

Mit dem Fehlen einer Enzyminduktion im obigen Zusammenhang ist noch nichts über die Wechselwirkung von Trazodone mit anderen Arzneimitteln ausgesagt. So wurden beispielsweise eine Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Antihypertonika sowie eine verminderte Alkoholtoleranz bei gleichzeitiger Gabe von Trazodone beobachtet (BAN, T. A. und SILVESTRINI, B. 1974).

#### 6.2. Interpretation der psychopathometrischen Befunde

Dafür, daß die 7 Kinetik-Patienten eine signifikant jüngere Teilgruppe der Gesamtstichprobe darstellen, gibt es verschiedene Erklärungsmöglichkeiten: Aus pharmakokinetischen

Gesichtspunkten sollte für die Kinetikgruppe von vornherein eine Altersbeschränkung gelten. Für die Plasmaspiegelbestimmungen wurden nur Patienten ausgewählt, die zwischen 20 und 55 Jahre alt waren. Dadurch sollte dem bekannten Umstand begegnet werden, daß pharmakokinetische Parameter in extremen Altersgruppen nicht mit denen von Personen einer durchschnittlichen Altersverteilung vergleichbar sind. Zum anderen sollte bei der Auswahl der Kinetik-Patienten der körperliche Allgemeinzustand berücksichtigt werden. Denn die häufigen Blutentnahmen - bei jedem der 7 Patienten wurden 36 x 10 ml Blut abgenommen - stellten erhebliche Belastungen und Belästigungen für die Kinetik-Gruppe dar. Dies konnte verständlicherweise nur einer begrenzten Anzahl, unter der sich größtenteils jüngere Patienten befanden, zugemutet werden. Damit in Zusammenhang steht auch die Bereitwilligkeit zur Teilnahme am Versuch, die angesichts der geschilderten Situation und unter Berücksichtigung der psychiatrischen Erkrankung bei jüngeren Patienten größer war.

In unmittelbarer Abhängigkeit vom Alter sind die Dauer der Erkrankung und die Anzahl bisheriger Phasen zu sehen. Diese sind ebenso wie das Alter geringer in der Kinetikgruppe, der Unterschied kann aber statistisch nicht gesichert werden. Die Kinetik-Patienten haben außerdem im Mittel niedrigere Intelligenzquotienten (MWT-B nach LEHRL, S. 1977), doch erweist sich der Unterschied in der statistischen Prüfung ebenfalls als nicht signifikant.

Von allen durchgeführten psychopathometrischen Testverfahren konnten lediglich in den folgenden, signifikante Unterschiede festgestellt werden: im Leistungstest für endogene Depressionen (LtD), in der Erlanger Depressions-Skala (EDS), in der HAMILTON-Depressions-Skala (HamD) und in der Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen (SasM).

Unterschiede ergaben sich einerseits zwischen den beiden Gruppen, Kinetik-Patienten versus restliche, andererseits "innerhalb" der Gruppen zwischen den einzelnen Meßzeitpunkten. Die Ergebnisse der übrigen Fremd- und Selbstbeurteilungsverfahren und Leistungstests (siehe S. 32) sind detailliert in der Arbeit von OTT, C. (1981) dargestellt und werden dort eingehend besprochen.

Bei den multiplen Lokationsvergleichen nach WILCOXON-WILCOX (1964) zeigen sich signifikante Verbesserungen für die Kinetik-Patienten zwischen Untersuchungstag 3 und 14. Bei der Restgruppe stellt sich als signifikant der Unterschied zwischen Tag 3 und 21 heraus. Die Überprüfung der Differenzen im Längsschnittvergleich für die Gesamtstichprobe (Kinetik-Patienten und Restgruppe zusammengefaßt) zeigt eine zusätzliche Verbesserung zwischen Tag 7 und 21 ( $\alpha = 5\%$ ). Aus diesen Ergebnissen wird wiederum sehr deutlich, wie wichtig die Wahl geeigneter Stichprobengrößen ist. Dies bereitet gerade bei der Interpretation divergierender Befunde, wie sie eben für die Kinetik- und die Restgruppe aufgezeigt wurde, erhebliche Schwierigkeiten. RICKELS, K. & DOWNING, R. W. (1972) vertreten die Ansicht, "je kleiner das Krankengut, desto geringer die Wahrscheinlichkeit, signifikante Therapieunterschiede nachzuweisen, selbst wenn sie in Wirklichkeit vorhanden sind". Damit ist nicht gesagt, daß unter allen Umständen versucht werden soll, möglichst umfangreiche Stichproben zu untersuchen. Denn zu große Stichprobenumfänge können signifikante Resultate vorspiegeln, die tatsächlich nur im statistischen Vorgehen begründet sind.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die besseren Testergebnisse im LtD der Kinetik-Patienten ist die Tatsache, daß es sich bei ihnen um eine signifikant jüngere Teilgruppe

handelt. Bei jüngeren Patienten ist im allgemeinen eine bessere Wirksamkeit antidepressiver Medikamente zu erwarten.

Trotz der geschilderten methodischen Bedenken muß man dennoch davon ausgehen, daß die Kinetik-Gruppe im LtD sich mehr verbesserte als die übrigen Patienten. Wie an früherer Stelle bereits ausgeführt, handelte es sich bei den Kinetik-Patienten um weniger intelligente Personen. Dies kann dazu beitragen, daß diese Gruppe zur Bewältigung relativ einfacher Aufgaben stärker aktiviert, und dadurch zu besseren Leistungen angespornt wurde als die intelligenteren Patienten (vgl. YERKES-DODSON-Gesetz, BROADHURST, P. L. 1959).

Die Ergebnisse in der Erlanger-Depressions-Skala lassen bei beiden Gruppen zwischen fast allen Untersuchungszeitpunkten Verbesserungen im Sinne einer Abnahme der Punktwerte erkennen. Eine zahlenmäßig ausgeprägtere Veränderung ist allerdings bei den Kinetik-Patienten zu erkennen (5 %-Signifikanz zwischen Tag 0 und 14). Dieser Befund könnte durch die Wirksamkeit eines "Hawthorne-Effekts" erklärt werden. Die Sonderstellung der Kinetik-Gruppe gegenüber den Mitpatienten mag zu einer unbewußten Beeinflussung der Testergebnisse beigetragen haben. Gerade durch die Blutabnahmen und der damit verbundenen Zuwendung mußte den Kinetik-Patienten ihre besondere Bedeutung im Vergleich zu den Mitpatienten deutlich werden. Durch die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Kinetik-Studie und des dadurch notwendigen intensiveren Aufklärungsgesprächs wurde ein Gefühl der "inneren Verpflichtung" geweckt. Es ist zu fragen, ob daraus ein erhöhtes Leistungsbewußtsein und eine bessere, im günstigen Falle differenziertere, Selbsteinschätzung resultierte. Es steht außer

Zweifel, daß die Kinetik-Patienten sowohl von den behandelnden Ärzten und vom Pflegepersonal, als auch von den übrigen Patienten wegen der Belastungen durch die Studie vermehrte Beachtung und Zuwendung erhielten. Ob derartige äußere Einflüsse über unbewußte Mechanismen im Patienten zu besseren Testergebnissen führen können, ist aufgrund unkontrollierbarer Störvariablen aus den hier ermittelten Daten nicht zu klären.

Daß die genannten Effekte nicht die entscheidende Bedeutung für die Resultate in der EDS hatten, beweist das Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen den Testwerten beider Gruppen im zeitlichen Verlauf, mit Ausnahme des 14. Untersuchungstages. Auch zeigen die Medianverläufe, daß Verbesserungen zwischen fast allen Zeitpunkten sowohl bei den Kinetik- als auch bei den restlichen Patienten auftreten, die statistisch allerdings nicht von Bedeutung sind.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Ergebnisse im LtD, wie in der EDS im großen und ganzen in Richtung Verbesserung bei beiden Patientengruppen weisen. Da es sich in der Mehrzahl der Fälle um leichte bis mittelschwere Depressionen handelte, darf ein linearer Zusammenhang zwischen LtD- und EDS-Ergebnissen angenommen werden (vgl. LEHRL, S. et al. 1978).

Die HAMILTON-Depressions-Skala ist eine Fremdbeurteilungsskala, auf der vom behandelnden Arzt vor Beginn der Behandlung, nach einer Woche und nach 21 Tagen der depressive Zustand der Patienten eingeschätzt wurde. Auch die Resultate in diesem Verfahren deuten im wesentlichen in die gleiche Richtung wie im LtD und in der EDS. Sowohl die Längsschnittvergleiche innerhalb der Gruppen, als auch

die Teilgruppenvergleiche liefern keine grundsätzlich, von den vorgenannten, unterschiedlichen Ergebnisse. Kritisch zur Verwendung der HAMILTON-Skala wäre noch anzumerken, daß ihre Ergebnisse, wie die jeder Fremdeinschätzungsskala, sehr stark von vorgefaßten Meinungen und Einstellungen des Untersuchers abhängen. Da in der durchgeführten Studie keine Doppelblindbedingungen eingehalten werden konnten, müssen die daraus möglicherweise resultierenden Störungen insbesondere bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die meisten der behandelnden und gleichzeitig beurteilenden Ärzte hatten bereits gewisse Vorerfahrungen mit dem verwendeten Medikament. Diese können sich im positiven, wie im negativen Sinn unbewußt auf die Einschätzung der Patienten und damit indirekt auf die Bewertung der Substanz auswirken. Es handelt sich dabei um einen in der Normalpsychologie als systematischen Versuchs- bzw. Beurteilungsfehler bekannten Effekt, den sog. ROSENTHAL-Effekt. Er könnte bereits durch einfachen Blindversuch kontrolliert werden.

Dennoch sollte die Wirkung des eben erwähnten Einstellungsfehlers nicht überbewertet werden. Wie die Ergebnisse der Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen zeigen, wird auch in dieser Selbstbeurteilungsskala dieselbe Tendenz deutlich. Ähnlich wie schon in den vorherigen Testverfahren schneiden ebenfalls die Kinetik-Patienten besser ab als die Restgruppe.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen: Es werden weder in den beiden Selbstbeurteilungsskalen, noch in der Fremdeinschätzungsskala und im Leistungstest für endogene Depressionen grundsätzlich divergierende Ergebnisse gefunden. Weshalb in den übrigen Testverfahren keine statis-

tisch bedeutsamen Unterschiede, sowohl in den Längsschnitt- als auch in den Teilgruppenvergleichen auftraten, kann einmal an den bereits diskutierten Stichprobenumfängen liegen. Zum anderen können dafür unter Umständen die Eigenschaften der übrigen Testinstrumente verantwortlich gemacht werden. Bei diesen handelt es sich in der Mehrzahl um relativ neu-entwickelte Verfahren, die bisher noch nicht an einer ausreichend großen Patientenzahl überprüft und geeicht werden konnten.

Letztlich wäre **auch** das noch nicht definitiv bekannte Wirkprofil der Substanz zu diskutieren; es wäre denkbar, daß nur ganz bestimmte Zielvariable damit verändert werden, die nur in einigen Tests besonders erhoben werden.

### 6.3.      Vorschlag einer Synthese aus den pharmako-               kinetischen und psychopathometrischen Studien

Für den vorliegenden Teil der Gesamtuntersuchung konnte kein geeignetes statistisches Verfahren zur Ermittlung eines Zusammenhangs zwischen Plasmaspiegel und Testwerten herangezogen werden. Dieses Vorhaben scheiterte zuallererst am zu geringen Stichprobenumfang von nur 7 Kinetik-Patienten.

Ziel weiterführender Untersuchungen könnte es sein, an einer größeren Patientenzahl die Ausprägung von Testergebnissen mit der Höhe der Plasmakonzentrationen in Beziehung zu setzen. Dieses Vorgehen wurde bei der klinischen Prüfung anderer Antidepressiva bereits durchgeführt (ZIEGLER, V. E. 1976); BURROWS, G. et al. 1974). Dabei wird von positiven Korrelationen zwischen Blutspiegel (z.B. vom Amitriptylin und Nortriptylin) und Punktwerten in der HAMILTON-Depressions-Skala berichtet. Traten in diesen Untersuchungen auch widersprüchliche Befunde auf, so zeigen sie dennoch eine verfolgungswürdige Möglichkeit, pharmakokinetische und psychopathometrische Ergebnisse aufeinander zu beziehen.

Eine weitere mögliche Lösung des angeschnittenen Problems besteht in der Feststellung zeitlicher Beziehungen zwischen Konzentrations- und Testwertverläufen. Es könnte beispielsweise versucht werden, individuelle Unterschiede in den Testergebnissen in Abhängigkeit zeitlicher Schwankungen der Plasmaspiegel nachzuweisen. Konkret wäre danach zu fragen: Zeigen sich Veränderungen von Testwerten überzufällig häufig zu solchen Meßzeitpunkten, für die entsprechende Plasmakonzentrationen beobachtet wurden? Ein derartiger Versuch wurde ansatzweise auch in dieser Studie unternommen. Er konnte jedoch nicht weiterverfolgt werden, weil die Meßzeitpunkte für die Plasmaspiegelbestimmungen und für die Testerhebungen nur in seltenen Fällen übereinstimmen. Einen ähnlichen Ansatz beschreiben BAN, T. A. et al. (1973). Sie gingen dabei von Befunden über die Plasmakonzentrationen von Trazodone aus, die 2 Stunden nach peroraler Applikation Maximalwerte erreicht hatten (CATANESE, B. & LISCIANI, R. 1970). Fünf Normalpersonen wurden vor und 2 Stunden nach der Gabe von 25 mg Trazodone psychometrisch untersucht. Die Testergebnisse weisen auf positive Beziehungen zu den über einen längeren Zeitraum ermittelten Plasmakonzentrationen hin. Auch in dieser Untersuchung mußte wegen des zu geringen Zahlenmaterials von einer weitergehenden statistischen Analyse abgesehen werden.

Abschließend läßt sich daraus wiederum eine wichtige Konsequenz ableiten: es wäre vorteilhafter, in einer Untersuchung weniger Meßverfahren anzuwenden, diese jedoch zu mehreren Zeitpunkten und bei mehreren Patienten. Denn nur so lassen sich andere als in dieser und ähnlich angelegten Psychopharmakaprüfungen verwendete Statistikmodelle zur Auswertung der Daten heranziehen. Gemeint sind damit nicht nur Verteilungsannahmen, sondern auch grundlegend anders-

artige Methoden der Zeitreihenanalyse. Mit Hilfe der Autokorrelationsfunktion wäre die Abschätzung von zufälligen und experimentellen Einflüssen auf eine Meßreihe möglich. Auf dem Wege über die Kreuzkorrelationsfunktion könnten wahre von zufälligen Zusammenhängen zwischen psychopathometrischen und pharmakokinetischen Meßgrößen gefunden werden (vgl. BOX, G. E. R. & JENKINS, G. M. 1970; BENDAT, J. S. & PERSOL, A. G. 1971).

## 7. ZUSAMMENFASSUNG DER UNTERSUCHUNG

In einer offen angelegten klinischen Studie an 29 Patienten mit endogener Depression wurde an der Universitäts-Nervenklinik Erlangen die Wirksamkeit von Trazodone geprüft.

Trazodone ist ein neueres, nicht-trizyklisches Antidepressivum mit zusätzlicher anxiolytischer und psychomotorisch dämpfender Wirkung. Es wurde erstmals von PALAZZO, G. 1965 synthetisiert und von SILVESTRINI, B. et al. in den folgenden Jahren klinisch-pharmakologisch geprüft.

Der vorliegende Teil der Gesamtuntersuchung läßt sich in einen pharmakokinetischen und in einen psychopathometrischen Abschnitt untergliedern.

Mittels Kompartimentenanalysen wurden die Plasmaspiegel von 7 depressiven Patienten in drei Meßreihen ermittelt. Jeweils am 1., am 10. und am 21. Behandlungstag wurden Konzentrationsbestimmungen von Trazodone durchgeführt. Plasmaspiegel und pharmakokinetische Parameter wurden nach Applikation von 50 mg Trazodone p.o. (Tag 1 und 21) und nach 200 - 300 mg i.v. (Tag 10) bestimmt. Diese wurden den entsprechenden Werten von 5 Normalpersonen (à 25 mg Trazodone i.v. und p.o.) gegenübergestellt. Außerdem wurden die Resorptionsquoten der Kinetik-Patienten untereinander und mit denen der Normalpersonen verglichen.

Durch eine Aufteilung der Gesamtstichprobe von 29 endogen Depressiven in 7 Kinetik-Patienten und eine Restgruppe, bei der keine Plasmaspiegelbestimmungen vorgenommen wurden, war eine Gegenüberstellung der psychopathometrischen Testergebnisse möglich. In diesem Teil der Arbeit werden nur die Resultate

der Längsschnitt- und Teilgruppenvergleiche folgender Testverfahren berichtet und diskutiert: Leistungstest für endogene Depressionen (LtD), Erlanger Depressions-Skala (EDS), HAMILTON-Depressions-Skala (HamD) und Skala für allgemeine somatische Mißempfindungen (SasM).

Für eine erwünschte Synthese aus den pharmakokinetischen und psychopathometrischen Meßreihen konnten wegen zu geringer Stichprobenumfänge keine geeigneten statistischen Methoden angewandt werden.

Die Untersuchung lieferte folgende Ergebnisse:

Für die depressiven Patienten ergibt sich eine Resorption von 80 - 100 % bei einer p.o.-Applikation von 50 mg Trazodone. Die zum Vergleich aus der Literatur herangezogenen Normalpersonen resorbieren die Substanz nahezu vollständig. In beiden Gruppen zeigt sich eine sehr rasche Resorption, wobei die Plasmaspiegelmaxima bereits nach 40 - 50 Minuten p.a. auftreten.

Eine Unterscheidung der 7 Kinetik-Patienten in good- und bad-resorbers läßt sich weder statistisch sichern, noch psychopathometrisch nachweisen.

Von den pharmakokinetischen Parametern sind es insbesondere die Invasions- und Eliminationshalbwertszeiten, die für Patienten und Gesunde abweichende Ergebnisse zeigen. Die Invasion der Substanz geht bei den Patienten rascher vor sich als bei Normalpersonen. Die Elimination verläuft bei den Depressiven in ihrer schnellen Phase langsamer, in ihrer langsamen Phase rascher als bei gesunden Versuchspersonen.

Bei einem Vergleich der peroralen mit der intravenösen Applikation von Trazodone dauern beide Phasen der Elimination für die Patienten länger bei p.o.-Gabe. Für die Normal-

personen liegen die Verhältnisse in diesem Punkt gerade umgekehrt.

Für Trazodone läßt sich im Langzeitversuch auch bei einer Dosierung von 200 bis 300 mg über mehrere Tage keine Kumulationsneigung nachweisen. Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter und der Plasmakonzentrationen liegen am 1. und 21. Untersuchungstag nach Langzeitbehandlung im Zufallsbereich.

Im zweiten Abschnitt dieser Arbeit zeigte sich, daß die Kinetikpatienten eine signifikant jüngere Subgruppe der Gesamtstichprobe darstellen. Die übrigen biographischen Variablen zeigen keine statistisch bedeutsamen Unterschiede.

Für die ausgewerteten psychopathometrischen Testverfahren gibt Tabelle 7. die signifikanten Ergebnisse der Längsschnittvergleiche wieder.

| Test | Gruppe            |                  |
|------|-------------------|------------------|
|      | Kinetik-Patienten | restl. Patienten |
| LtD  | 3/14 *            | 3/21 *           |
| EDS  | 0/14 *            | -                |
| HamD | 0/21 **           | 0/21 **          |
| SasM | 0/14 *            | -                |
|      | 0/21 *            |                  |

Tabelle 7. : Ergebnisse der Längsschnittprüfungen  
(WILCOXON-WILCOX) für beide Teilstichproben

---

-: nicht signifikant  
\*: signifikant auf dem 5 %-Niveau  
\*\*: signifikant auf dem 1 %-Niveau

Für die Teilgruppenvergleiche läßt sich zusammenfassend feststellen, daß die Kinetik-Patienten ihre Testergebnisse zu mehreren Untersuchungszeitpunkten und auch auf einem höheren Niveau gegenüber der Restgruppe verbessern konnten.

L I T E R A T U R A N G A B E N



LITERATURANGABEN

- AMIN, M., T.A. BAN, A. KLINGNER: Trazodone in the treatment of affective disorders. *Curr.ther.Res.* 15 (1973), 781 - 788
- ANGELUCCI, L., P. BOLLE: Considerations on Biochemical Studies with Trazodone. In: BAN, T.A., B. SILVESTRINI (Eds.): Trazodone. Modern Problems of Pharmacopsychiatry Vol. 9. Karger, Basel 1974
- ARNOLD, K.: Beginn der Anwendung psychologischer Testmethoden in der Psychiatrie. In: ERZIGKEIT, H., S.-LEHRL, L. BLAHA, B. HEERKLOTZ (Hrsg.): Messung und Meßverfahren in der Psychopathologie. Vless, Vaterstetten - München 1979
- ARNOLD, K., B. HEERKLOTZ: Bewertung von Depressions- und Befindlichkeits-Skalen bei alkoholischen Durchgangssyndromen. *Neurol.Psychiat.* 4 (1980), 217 - 219
- BAIOCCHI, L., A. CHIARI, A. FRIGERIO, P. RIDOFI: Analytic profile of trazodone. *Arzneimittelforsch.* 23 (1973), 400 - 406
- BAIOCCHI, L., A. FRIGERIO, M. GIANNANGELI, G. PALAZZO: Basic Metabolites of Trazodone in Humans. *Arzneimittelforsch.* 24 (1974), 1699 - 1706
- BAN, T.A., H.E. LEHMANN, M. AMIN, L. GALVAN, N.P.V. NAIR, L. VERGARA, C. ZOCH: Comprehensive clinical studies with trazodone. *Curr.ther.Res.* 15 (1973), 540 - 551
- BAN, T.A., M.M. AMIN, N.P.V. NAIR, F. ENGELSMAN: Comprehensive Clinical Studies with Trazodone in Canada. In: BAN, T.A., B. SILVESTRINI: Trazodone. Modern Problems of Pharmacopsychiatrie Vol. 9. Karger, Basel 1974

- BAUMANN, U.: Methodische Untersuchungen zur Hamilton-Depressions-Skala. Arch.Psychiat.Nervenkr. 222 (1976), 359 - 375
- BENDAT, J.S., A.G. PIERSOL: Random data: analysis and measurement procedures. Wiley, New York 1971
- BERTALANFFY, L.v.: Theoretische Biologie, Bd. II, Stoffwechsel und Wachstum. Borntraeger, Berlin 1942
- BLAHA, L., J.V. GALSTER: Die quantitative Erfassung der Tranquilizerwirkung auf Angstsyndrome. Psychopathometrie 2 (1976), 74 - 81
- BLAHA, L.: Erfassung psychopathologischer Merkmale bei psychopharmakologischen Verlaufsuntersuchungen. Arzneimittelforsch. 28 (1978), 1317 - 1318
- BLAHA, L., G. BURKARD, S. LEHRL, K. KAPINAS: Psychopathometrische Doppelblind-Verlaufsstudie mit Nicer-golin versus Plazebo bei geriatrischen Patienten mit leichteren Durchgangs-Syndromen. Arzneimittelforsch. 29 (1979), 1295 - 1301
- BOX, G.E.P., G.M. JENKINS: Time series analysis. Forecasting and control. Holden-Day, San Francisco 1970
- BOZLER, G., G. HEINZEL, F.W. KOSS, M. WOLF: Modellentwicklung in der Pharmakokinetik I. Teil: Allgemeine Strategie. Arzneimittelforsch. 27 (1977), 897 - 900
- BRAVACCIO, F., O. POZZI, G. MARGHERITA, F. MASTROSIMONE: Prima esplorazione clinica ed elettroencefalografica degli effetti dell' Af 1161 in pazienti psichiatrici. Comunicazione presentata alla 1<sup>a</sup> Riunione nar. della soc.ital. di Neuropsicofarmacologia, Napoli 1967

- BROADHURST, P.L.: The interaction of task difficulty and motivation. The YERKES-DODSON law reviewed. Acta psychol. 16 (1959)
- BURBERI, P., D. PICCINELLI, B. SILVESTRINI: Effects of systematically administered drugs on intraocular pressure in rabbits. Arzneimittelforsch. 20 (1970), 1143 - 1147
- BURROWS, G., B.A. SCOGGINS, L.R. TURECEK, B. DAVIES: Plasma nortriptyline and clinical response. Clin. Pharm. Ther. 16 (1974), 639 - 644
- BUSCH, U., A. FEDORCAK, R. JAUCH, F.W. KOSS: Pharmakokinetik und Metabolismus von Bumetanid bei Mensch, Hund und Ratte. Arzneimittelforsch. 29 (1979), 315 - 322
- CASSANO, G.B., P. CASTROGIOVANNI, L. CONTI: Clinical Evaluation of Trazodone in the Treatment of Depression. In: BAN, T.A., B. SILVESTRINI (Eds.): Trazodone. Modern Problems of Pharmacopsychiatry. Karger, Basel 1974
- CATANESE, B., R. LISCIANI: Investigations on the absorption and distribution of trazodone or AF 1161 in rats, dogs and humans. Boll. chim. farm. 109 (1970), 369 - 373
- CONTI, L., G.F. PLACIDI, G.L. BIAGINI, C. MAGGINI  
P. CASTROGIOVANNI: Studio clinico e poligrafico di un derivato del triazolo-4-3-alfa-piridina (AF 1161). Boll. Soc. Med. chir. Pisa 37 (1969), 226 - 239
- DASBERG, H.H.: Effects and Plasma Levels of N-Desmethyldiazepam after Oral Administration in Normal Volunteers. Psychopharmacologia 43 (1975), 191

- DOST, F.H.: Der Blutspiegel. Thieme, Leipzig 1953
- DOST, F.H.: Was ist Pharmakokinetik? Dtsch.med.Wschr. 92 (1967), 264 - 268
- DOST, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik. Thieme, Stuttgart 1968
- DOST, F.H.: Transfer und Transit als pharmakokinetische Mengenbeziehungen in einem Multikompartiment-Modell. Dtsch.med.Wschr. 95 (1970), 1713
- DOST, F.H.: Eine pharmakokinetische Funktion für die Galenik. Arzneimittelforsch. 21 (1971), 712
- ECKMANN, F., A. VOELKEL: Trazodon - ein neues Antidepressivum. Neurol.Psychiatr. 5 (1977), 316
- ECKMANN, F., U. BOETERS, H. GUTHY, A. HARRACH, B. KRIPPENDORF, H. SIEDOW: Double-Blind Trials with a New Antidepressive Agent Thombran<sup>R</sup>. Referat eines Vortrags vom 11. C.I.N.P. Kongreß, Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Wien 9. - 14. Juli 1978
- FISHER, R.A., F. YATES: Statistical tables for Biological, Agricultural and Medical Research. Harlow, London 1974
- FRÖHLICH, W.D., J. BECKER: Forschungsstatistik. 5. Aufl. Bouvier, Bonn 1971
- FUJITA, T., C. YAMATO, T. TAKAHASHI, S. OHTAKE: Absorption, Tissue Distribution, Excretion and Metabolism of <sup>14</sup>C-Labelled Trazodone Hydrochloride in Rats and Rabbits. In: BAN, T.A., B. SILVESTRINI (Eds.): Trazodone. Modern Problems of Pharmacopsychiatry Vol. 9. Karger, Basel 1974

- GARATTINI, S.: Biochemical Studies with Trazodone. A New Psychoactive Drug. In: BAN, T.A., B. SILVESTRINI (Eds.): Trazodone. Modern Problems of Pharmacopsychiatry Vol. 9. Karger, Basel 1974
- GERSHON, S., R.E. NEWTON: Clinical and Pharmacological Profile of Trazodone in Depression. Referat eines Vortrags vom 11. C.I.N.P. Kongreß, Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Wien, 9. - 14. Juli 1978
- GHEZZI, D., R. SAMANIN, S. BERNASCONI, G. TOGNONI, M. GERNA, S. GARATTINI: Effects of tymoleptics on fenfluramine - induced depletion of brain serotonin in rats. Europ. J. Pharmacol. 24 (1973), 205 - 210
- GILLMANN, H.: Probleme der Pharmakokinetik. Arzneimittelforsch. 22 (1972), 283
- DI GIUSEPPE, B., A. DIONISIO: Un nuovo psicofarmaco, il 'trazodone', nella terapia delle psicosi cicloidi. Clin. neuropsichiat. 6 (1970), 4 - 18
- GLADTKE, E., H.M. HATTINGBERG: Pharmakokinetik. Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1973
- HAMILTON, M.: A Rating Scale for Depression. J.Neurol. Neurosurg.Psychiat. 23 (1960), 56 - 62
- HAMILTON, M.: Bewertungsskalen bei Depression. In: KIELHOLZ, P. (Hrsg.): Depressive Zustände. Huber, Bern 1972
- HEINZEL, G., R. HAMMER, M. WOLF, F.W. KOSS, G. BOZLER: Modellentwicklung in der Pharmakokinetik, Teil III: Vereinfachte Regeln zur Herleitung von analytischen Lösungen für lineare Kompartiment-Modelle. Arzneimittelforsch. 27 (1977), 904 - 911

- HELMCHEN, H., M. LINDEN: Depressive Erkrankungen. Klinik der Gegenwart. Bd. XI (1980), 861 - 937
- JANKE, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Abhängigkeit der Wirkung psychotroper Substanzen von Persönlichkeitsmerkmalen. Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M. 1964
- JANKU, I., Z. MODR: Aktuelle Fragen der Pharmakokinetik, I. Teil. Mod. Arzneimittel-Ther. 1 (1976), 67 - 89
- JANKU, I., Z. MODR: Aktuelle Fragen der Pharmakokinetik, II. Teil. Mod. Arzneimittel-Ther. 1 (1976), 129 - 135
- JAUCH, R., Z. KOPITAR, A. PROX, A. ZIMMER: Pharmakokinetik und Stoffwechsel von Trazodone beim Menschen. Arzneimittelforsch. 26 (1976), 2084 - 2089
- JUNG, H.: Klinische Erfahrungen mit Thombran<sup>R</sup> in der Anwendung bei Depressionen. Therapie-Woche 29 (1979), 7330 - 7333
- KIELHOLZ, P.: Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Huber, Bern - Stuttgart 1966
- KINZEL, W.: Die Bedeutung der Psychopathometrie für die moderne Psychiatrie. Eine erweiterte Begriffsbestimmung. Psychopathometrie 1 (1975), 9 - 19
- KRAEPELIN, E.: Psychiatrie. 4. Aufl. Abel, Leipzig 1893
- KRAUTH, J.: Nichtparametrische Ansätze zur Auswertung von Verlaufskurven. Biom.Z. 15 (1973), 557 - 566
- LAPIERRE, Y.D.: Comparative study of trazodone and amitriptyline in retarded and agitated depression. Mitteilungen Thomae GmbH, Biberach. Ottawa 1977

- LEHRL, S.: Subjektives Zeitquant und Intelligenz.  
Grundlagenstudie aus Kybernetik und Geisteswissen-  
schaft 15 (1974), 91 - 96
- LEHRL, S.: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B.  
Manual. Perimed, Erlangen 1977
- LEHRL, S., A. GALLWITZ: Erlanger Depressions-Skala EDS.  
Vless, Vaterstetten - München 1977
- LEHRL, S., A. GALLWITZ, R. STRAUB, B. STRAUB, W. KINZEL:  
Manual zum Leistungstest für endogene Depressionen.  
Vless, Vaterstetten - München 1977
- LEHRL, S., A. GALLWITZ, H. ERZIGKEIT, L. BLAHA: Wann  
liefern Selbstbeurteilungsskalen ein falsches Bild  
vom Therapieverlauf endogener Depressionen?  
Therapiewoche 28 (1978), 4150 - 4159
- LEHRL, S.: Zur Abhängigkeit der psychopathometrischen Test-  
konstruktion und -analyse von neuropsychiatrischen  
Modellen. In: FISCHER, B. (Hrsg.): Erste Klausen-  
bacher Gesprächs-Runde. Cassella Riedel Pharma,  
Frankfurt 1979
- LIENERT, G.A.: Testaufbau und Testanalyse. 2. Aufl.  
Beltz, Weinheim - Berlin 1967
- LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik,  
Tafelband. 2. Aufl. Hain, Meisenheim/Glan 1975
- LIENERT, G.A.: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik,  
Bd. II, 2. Aufl. Hain, Meisenheim/Glan 1978
- LUTZ, H., H.H. WIECK: Funktionspsychotische Antriebsstörung  
und zykllothyme Hemmung. In: SCHULTE, W., W. MENDE  
(Hrsg.): Melancholie in der Forschung, Klinik und Be-  
handlung. Thieme, Stuttgart 1969

- MAJ, J., H. SOWINSKA, L. BARAN, L. GANGARCZYK, A. RAWLOW:  
The central antiserotonergic action of mianserin.  
Psychopharmacol. 59 (1978), 79 - 84
- OTT, C.: Klinische Prüfung von Trazodone bei der Behandlung  
endogen depressiver Patienten. Eine Verlaufsuntersuchung  
unter Einsatz psychopathometrischer Testverfahren.  
Dissertation, Erlangen (in Vorbereitung)
- PALAZZO, G.: Chemistry of trazodone. Curr.ther.Res. 15  
(1973), 745 - 748
- PARIANTE, F.: Clinical Effect of Intravenous Trazodone  
Administration in Severe Depression. In: BAN, T.A.,  
B. SILVESTRINI (Eds.): Trazodone. Modern Problems  
of Pharmacopsychiatry Vol. 9. Karger, Basel 1974
- PICHOT, P., R. OLIVIER-MARTIN (Eds.): Modern Problems of  
Pharmacopsychiatry Vol. 7. Psychological Measure-  
ments in Psychopharmacology. Karger, Basel 1974
- POHLMEIER, H.: Selbstmord und Selbstmordverhütung. Urban  
& Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore 1978
- POHLMEIER, H.: Neue Wege antidepressiver Therapie. Therapie-  
woche 30 (1980), 3050 - 3054
- PRAAG, H.M.van: Toward a Biochemical Typology of Depression?  
Pharmacopsychiat. 7 (1974), 281 - 292
- PRESTEL, H., W. GAUS, L. HORBACH: A Procedure for Comparing  
Groups of Time-Dependent Measurements. Meth.Inform.  
Med. 18 (1979), 84
- RICKELS, K., R.W. DOWNING: Methodologische Aspekte bei der  
Prüfung von Antidepressiva. In: KIELHOLZ, P. (Hrsg.):  
Depressive Zustände. Huber, Bern - Stuttgart - Wien 1972

- SAARMA, J.: Trazodone - A Review of Literature. In:  
BAN, T.A., B. SILVESTRINI (Eds.): Trazodone.  
Modern Problems of Pharmacopsychiatry Vol. 9.  
Karger, Basel 1974
- SAARMA, J., G. MOROZOV, L. MEHLANE, M. SAARMA, A. AADAMSOO,  
M. LEPP, M. TARVE: Clinical and experimental studies on  
trazodone. Vortrag beim 3. Weltkongreß des ICPM,  
Rom, 16. - 20. September 1975
- SAKURAI, Y.: Prediction of CPZ Treatment. Psychopharmacologia  
44 (1975), 95
- SCHULTE, W.: Zur Begutachtung der Commotio und Contusio  
cerebri. Med.Klin. 5 (1951), 129 - 135
- SICÉ, J.: Effects of Personal Interactions and Setting on  
Subjective Drug Responses in Small Groups. Psycho-  
pharmacologia 43 (1975), 181
- SILVESTRINI, B., V. COLI, S. BURBERI, B. CATANESE: Pharmaco-  
logical Properties of AF 1161, a new Psychotropic  
Drug. Int.J.Neuropharmacol. 7 (1968), 587 - 599
- SILVESTRINI, B., R. LISCIANI: Pharmacology of Trazodone.  
Round Table Discussion: Trazodone, a New Psycho-  
tropic Agent, Amsterdam 1973. Curr.ther.Res. 15  
(1973), 749 - 754
- TANSELLA, M., G. DELLO RUSSO: Il problema della valutazione  
predinica dei nuovi farmaci psicotropi. Prime osserva-  
zioni diniche sull' attività di un nuovo psicofarmaco  
(AF 1161). Acta neurol., Napoli 24 (1969), 875 - 891
- UCHA UDABE, R.: Clinical experience with a new psychotropic  
drug, Trazodone: a review of literature. Curr.ther.Res.  
15 (1973), 755 - 763

- WAGNER, J.G.: Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics. Drug Intelligence Publ., Hamilton, Illinois/USA 1971
- WIECK, H.H.: Zur Klinik der sogenannten symptomatischen Psychosen. Dtsch.med.Wschr. 81 (1956), 1345 - 1349
- WIECK, H.H.: Zum Begriff der Syndromgenese. Med. Welt 12 (N.F.) (1961), 1183 - 1185
- WIECK, H.H., K.-H. STÄCKER: Zur Dynamik des "amnestischen" Durchgangs-Syndroms. Arch.Psychiat.Nervenkr. 205 (1964), 479 - 512
- WIECK, H.H., H. LUTZ: Ein Hemmungstest zur Quantifizierung der zylothymen Depression. Arzneimittelforsch. 19 (1969), 886 - 889
- WIECK, H.H.: Lehrbuch der Psychiatrie. 2. Aufl. Schattauer, Stuttgart - New York 1977
- WOLF, M., G. HEINZEL, F.W. KOSS, G. BOZLER: Modellentwicklung in der Pharmakokinetik. Teil II: Verallgemeinerte theoretische Darstellung der vollständigen Integration linearer Kompartimentmodelle beliebiger Struktur. Arzneimittelforsch. 27 (1977), 900 - 904
- ZERSSEN, D.v. (unter Mitarbeit von D.-M. KOELLER): Klinische Selbstbeurteilungs-Skalen (KSb-S) aus dem Münchener Psychiatrischen Informations-System (PSYCHIS München). Die Befindlichkeits-Skala - Parallelformen Bf-S und Bf-S'-Manual. Beltz, Weinheim 1976
- ZIEGLER, V.E., B. TEE CO, J.R. TAYLOR, P.J. CLAYTON, J.T. BIGGS: Amitriptyline plasma levels and therapeutic response. Clin.Pharm.Ther. 19 (1976), 795 - 801

ZIMMER, A.: Pharmakokinetik von Fominoben-HCl beim Hund  
und beim Kaninchen. Arzneimittelforsch. 29 (1979),  
323 - 328



A N H A N G

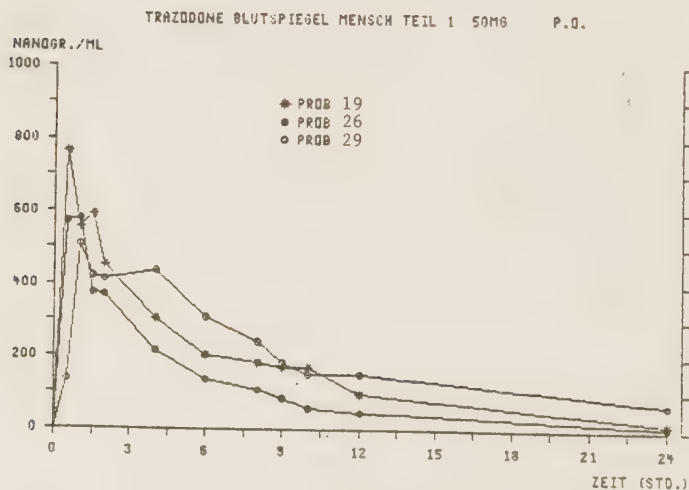
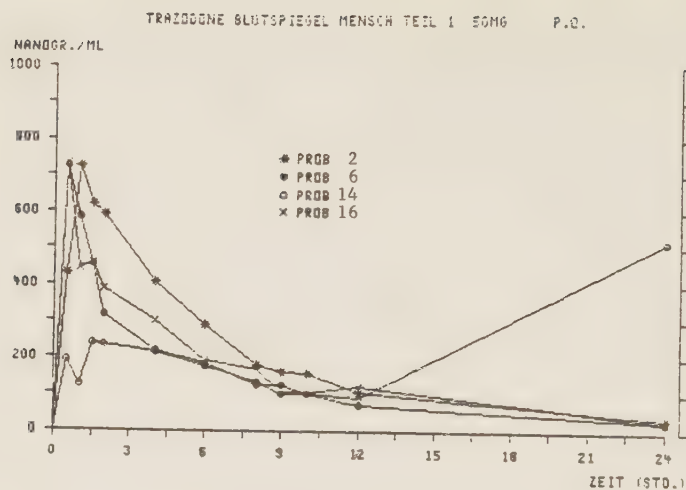


Abb. 5.1.1.1.A: Experimentell ermittelte Konzentrationsverläufe im Teil I der Kinetik-Studie. Der Wiederanstieg bei Patient 14 nach 12 Stunden ist im Text erklärt.

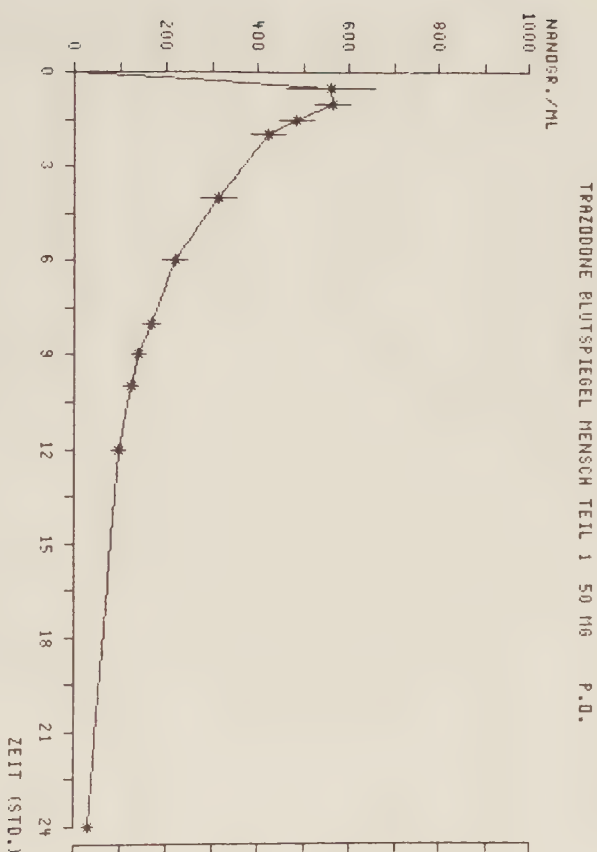
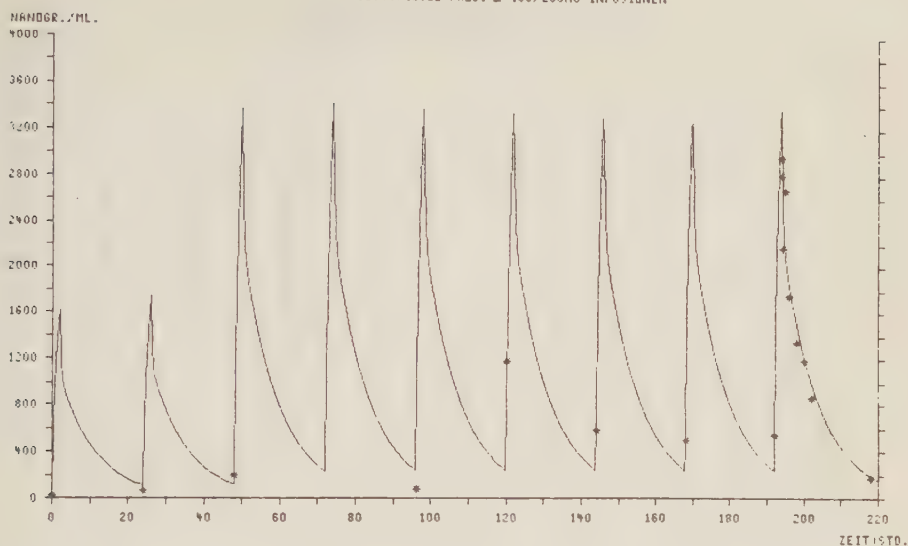


Abb. 5.1.1.2.A : Konzentrationsverlauf gemittelt über die  
Kinetik-Patienten mit Streuungen (Teil I)

| Patient   | Teil I        | Teil II       |                        |                       | Teil III      |
|-----------|---------------|---------------|------------------------|-----------------------|---------------|
|           | (Trapezregel) | (Trapezregel) | dosisjustierte Flächen | extrapolierte Flächen | (Trapezregel) |
| 2         | 4060          | 20610         | 5153                   | 24311                 | 8688          |
| 6         | 2682          | 15708         | 3927                   | 18621                 | 10984         |
| 14        | 4815          | 4282          | 1070                   | 10606                 | 5012          |
| 16        | 4642          | 28432         | 4739                   | 38801                 | 4027          |
| 19        | 3193          | 25305         | 4218                   | 33665                 | 6680          |
| 26        | 5554          | 16460         | 4115                   | 20580                 | 5617          |
| 29        | 3829          | 18464         | 3077                   | 29870                 | 3138          |
| $\bar{X}$ | 4111          | 18466         | 3757                   | 25208                 | 6306          |

Tabelle 5.1.1.2.A : Zusammenstellung der Flächeneinheiten unter den Plasmaspiegelkurven der 7 Patienten für die 3 Teile des Kinetik-Versuchs. In Teil II konnte aus den experimentellen Daten nicht die gesamte Fläche nach der Trapezregel berechnet werden. Daher wurde der restliche Anteil extrapoliert.

TRAZODONE BLUTSPIEGEL PROB. 2 100/200MG-INFUSIONEN



TRAZODONE BLUTSPIEGEL PROB. 6 100/200MG-INFUSIONEN

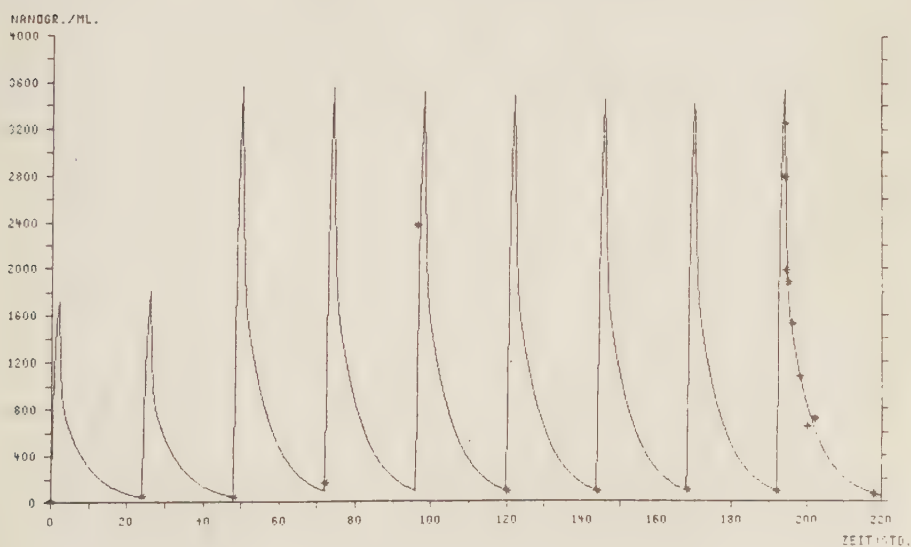
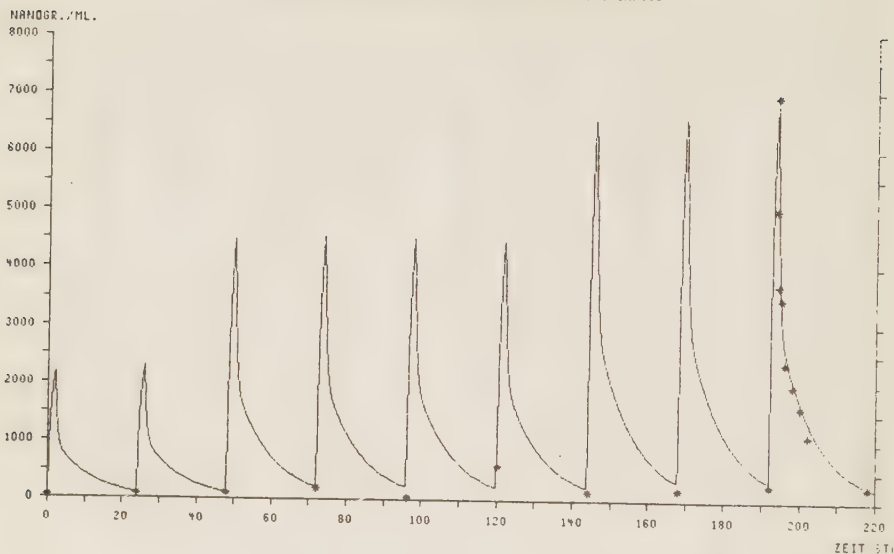
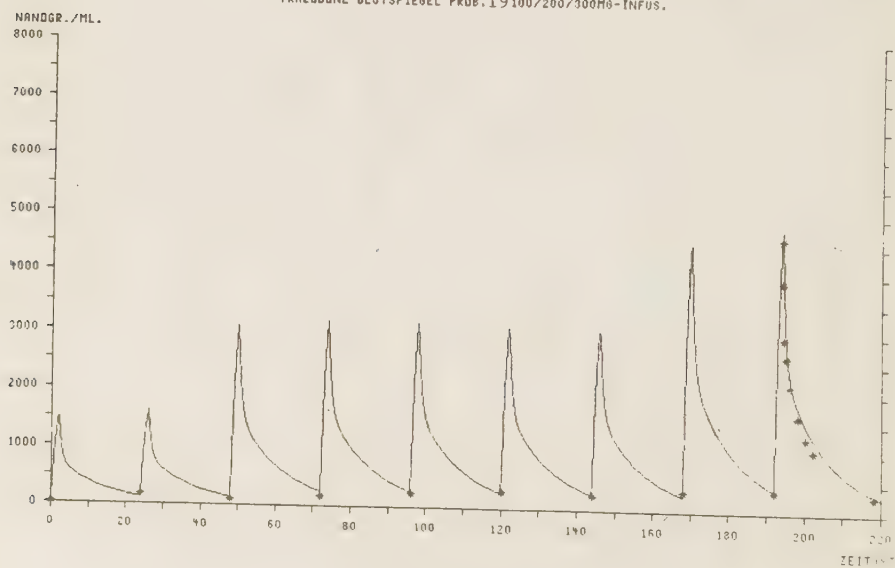


Abb. 5.1.2.1.A : Plasmaspiegel von Trazodone nach täglicher Infusion von 100, 200 oder 300 mg über einen Zeitraum von 9 Tagen.

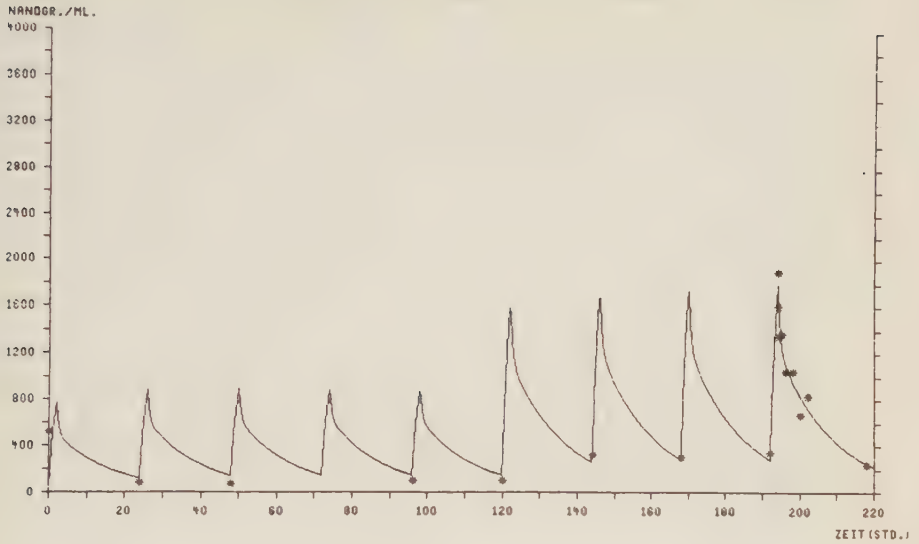
TRAZODONE BLUTSPIEGEL PROB.16 100/200/300MG-INFUS.



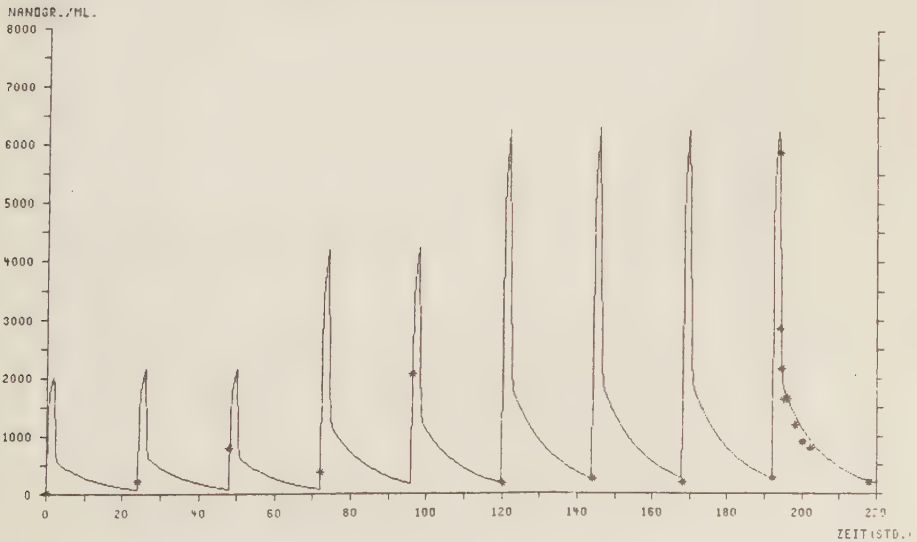
TRAZODONE BLUTSPIEGEL PROB.19 100/200/300MG-INFUS.



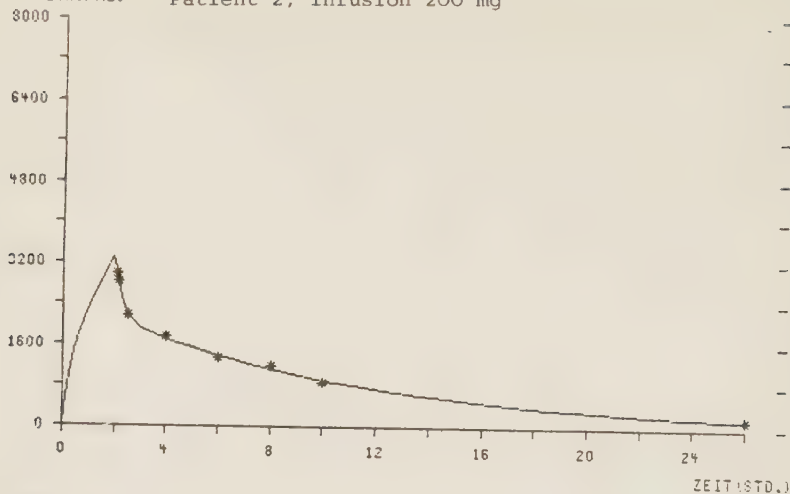
TRAZODONE BLUTSPIEGEL PROB. 26 100/200MG-INFUSIONEN



TRAZODONE BLUTSPIEGEL PROB. 29 100/200/300MG-INFUS.



NANDEGR./ML. Patient 2, Infusion 200 mg



NANDEGR./ML. Patient 6, Infusion 200 mg

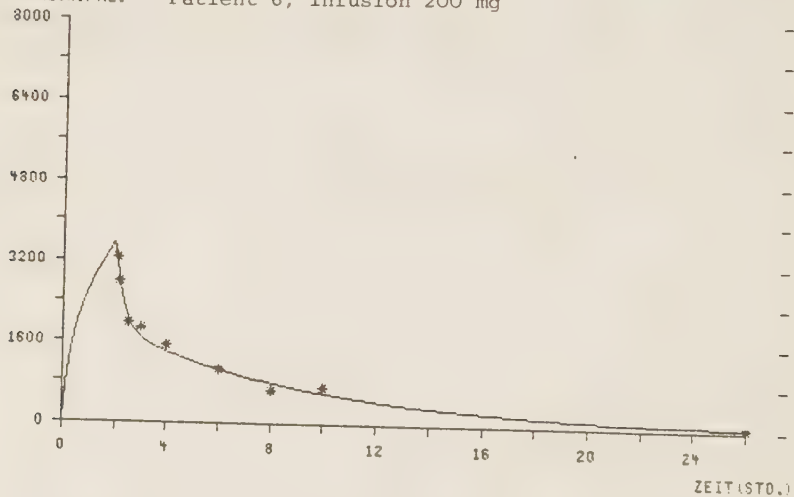
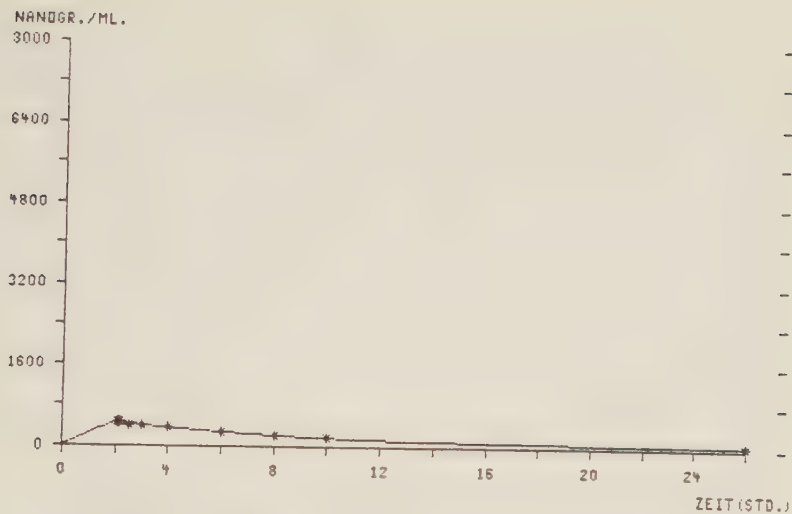
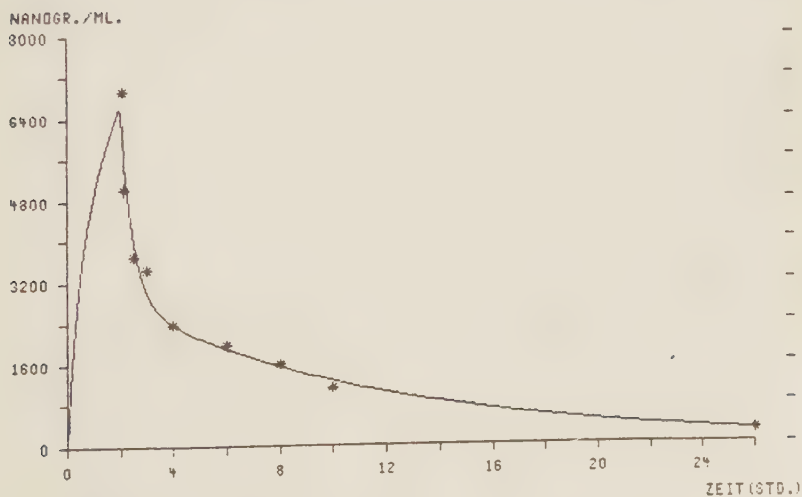


Abb.5.1.2.2.A : Konzentrationsverläufe in Teil II der Kinetik-Studie nach 2-stündiger Infusion von 200 oder 300 mg Trazodone.

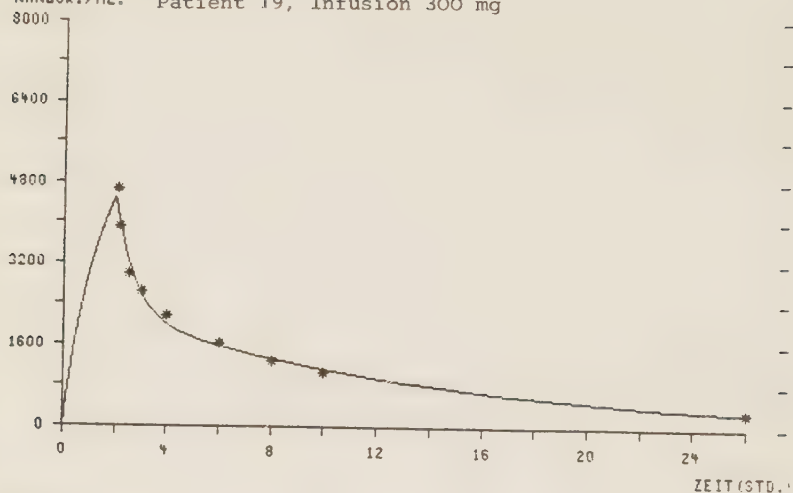


Patient 14, Infusion 200 mg

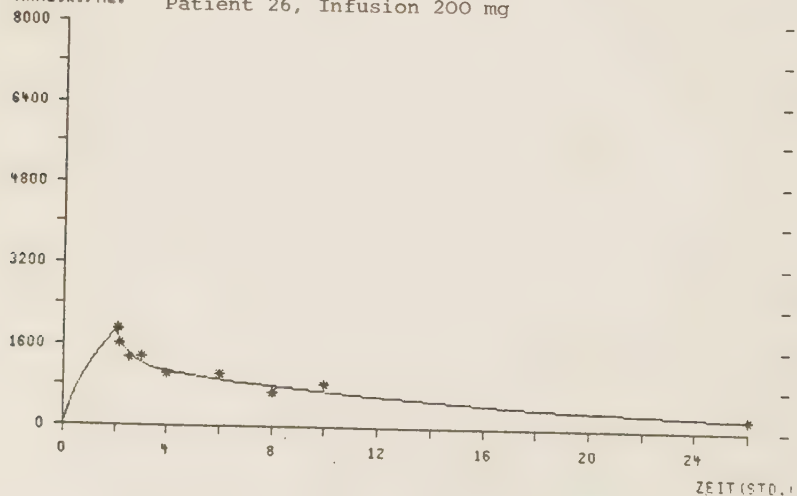


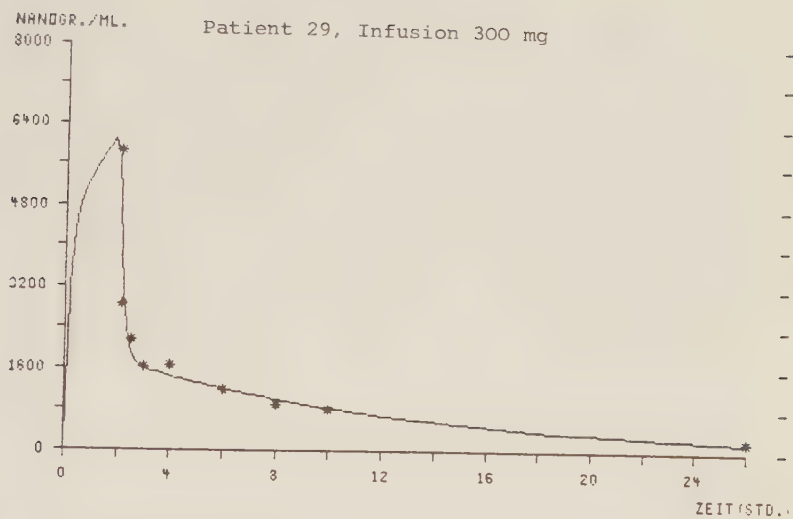
Patient 16, Infusion 300 mg

NANDR./ML. Patient 19, Infusion 300 mg



NANDR./ML. Patient 26, Infusion 200 mg





| Patient | Meßzeitpunkte (h p.a.) |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|---------|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|         | 0                      | .08  | .16  | .5   | 1.0  | 2.0  | 4.0  | 6.0  | 8.0  | 24.0 |
| 2       | 538                    | 2970 | 2820 | 2180 | 2690 | 1760 | 1350 | 1190 | 870  | 177  |
| 6       | 86                     | 3250 | 2790 | 1980 | 1890 | 1530 | 1075 | 645  | 720  | 66   |
| 14      | 464                    | 460  | 486  | 409  | 418  | 390  | 293  | 209  | 183  | 55   |
| 16      | 276                    | 6940 | 5010 | 3710 | 3460 | 2370 | 1970 | 1610 | 1130 | 258  |
| 19      | 371                    | 4660 | 3930 | 2980 | 2650 | 2170 | 1640 | 1280 | 1055 | 308  |
| 26      | 348                    | 1905 | 1620 | 1350 | 1380 | 1050 | 1050 | 675  | 833  | 240  |
| 29      | 273                    | 5870 | 2870 | 2160 | 1630 | 1650 | 1190 | 905  | 800  | 204  |

Tabelle 5.1.2.2.1.A: Plasmakonzentrationen der 7 Kinetik-Patienten nach Infusion von 200 bzw. 300 mg Trazodone am 10. Behandlungstag.

|                     | Patienten |       |          |       |       |        |       | $\bar{x}$ |
|---------------------|-----------|-------|----------|-------|-------|--------|-------|-----------|
|                     | 2         | 6     | 14       | 16    | 19    | 26     | 29    |           |
| Halbwertszeiten (h) |           |       |          |       |       |        |       |           |
| $b_1$               | .197      | .218  | ( 4.729) | .316  | .494  | .376   | .116  | .286      |
| $b_2$               | 6.706     | 4.962 | (99.99)  | 6.835 | 8.413 | 10.265 | 7.585 | 7.461     |
| $k_{31}$            | 0.840     | 1.094 | (34.559) | 1.611 | 1.675 | 1.031  | 2.355 | 1.434     |
| $k_{12}$            | 1.575     | 0.990 | (16.684) | 1.341 | 2.481 | 3.746  | 0.375 | 1.751     |
| $k_{13}$            | 0.295     | 0.350 | ( 8.372) | 0.515 | 0.875 | 0.658  | 0.178 | 0.479     |

Tabelle 5.1.2.2.2.A: Geschwindigkeitskonstanten in Halbwertszeiten umgerechnet für die 7 Kinetik-Patienten.  
Mittelwert ohne Patient 14.

# Leistungstest für Endogene Depressionen (LtD)



TESTFORM C

\_\_\_\_te Testung

Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Beruf: \_\_\_\_\_ Alter: \_\_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_ Intelligenzquotient: \_\_\_\_\_

Bemerkungen: \_\_\_\_\_

| SUBTESTS                          |                                                                   |                                                                                                                                                 |        | Rohpunkte                | Wert-<br>punkte * |       |           |      |                                        |  |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------|-------------------|-------|-----------|------|----------------------------------------|--|
| I                                 | Gegenstände benennen I (max. 30 sec)<br>(GN I)                    |                                                                                                                                                 |        | <input type="text"/> sec |                   |       |           |      |                                        |  |
| II                                | Gegenstände unmittelbar reproduzieren I (max. 90 sec)<br>(GU I)   |                                                                                                                                                 |        | <input type="text"/> sec |                   |       |           |      |                                        |  |
|                                   | Genannte<br>bitte<br>ankreuzen                                    | <table border="1"> <tr> <td>Schere</td> <td>Blatt</td> <td>Krawatte</td> </tr> <tr> <td>Auge</td> <td>Henne</td> <td>Säge</td> </tr> </table>   | Schere | Blatt                    | Krawatte          | Auge  | Henne     | Säge | Zeit nach<br>der 5. Nennung<br>stoppen |  |
| Schere                            | Blatt                                                             | Krawatte                                                                                                                                        |        |                          |                   |       |           |      |                                        |  |
| Auge                              | Henne                                                             | Säge                                                                                                                                            |        |                          |                   |       |           |      |                                        |  |
| III                               | Zahlen ordnen (max. 120 sec)<br>(ZO)                              |                                                                                                                                                 |        | <input type="text"/> sec |                   |       |           |      |                                        |  |
| IV                                | Gegenstände benennen II (max. 30 sec)<br>(GN II)                  |                                                                                                                                                 |        | <input type="text"/> sec |                   |       |           |      |                                        |  |
|                                   | Summe der Zeiten von GN I + GN II                                 |                                                                                                                                                 |        | <input type="text"/> sec |                   |       |           |      |                                        |  |
| V                                 | Gegenstände unmittelbar reproduzieren II (max. 90 sec)<br>(GU II) |                                                                                                                                                 |        | <input type="text"/> sec |                   |       |           |      |                                        |  |
|                                   | Genannte<br>bitte<br>ankreuzen                                    | <table border="1"> <tr> <td>Birne</td> <td>Schiff</td> <td>Stuhl</td> </tr> <tr> <td>Kanne</td> <td>Zigarette</td> <td>Hase</td> </tr> </table> | Birne  | Schiff                   | Stuhl             | Kanne | Zigarette | Hase | Zeit nach<br>der 5. Nennung<br>stoppen |  |
| Birne                             | Schiff                                                            | Stuhl                                                                                                                                           |        |                          |                   |       |           |      |                                        |  |
| Kanne                             | Zigarette                                                         | Hase                                                                                                                                            |        |                          |                   |       |           |      |                                        |  |
| Summe der Zeiten von GU I + GU II |                                                                   |                                                                                                                                                 |        | <input type="text"/> sec |                   |       |           |      |                                        |  |
| VI                                | Vierecke zählen (max. 120 sec)<br>(SZ)                            |                                                                                                                                                 |        | <input type="text"/> sec |                   |       |           |      |                                        |  |
| VII                               | L für M und M für L lesen (max. 120 sec)<br>(LM)                  |                                                                                                                                                 |        | <input type="text"/> sec |                   |       |           |      |                                        |  |
| Gesamtpunkte                      |                                                                   |                                                                                                                                                 |        |                          |                   |       |           |      |                                        |  |

\* siehe Normentabelle im Manual

|               |
|---------------|
| Name: .       |
| Vorname:      |
| Geburtsdatum: |
| Beruf:        |
| Schulbildung: |

**Diagnose:**

[illegible]

|                   |     |
|-------------------|-----|
| starke Motivation | 100 |
| unauffällig       | 90  |
| fraglich          | 80  |
| leicht            | 70  |
| mittelschwer      | 60  |
| schwer            | 50  |
| sehr schwer       | 40  |
| extrem schwer     | 30  |
|                   | 20  |
|                   | 10  |
|                   | 0   |

[illegible]

Subjektives Zeitquant

S Z Q

u n r z t r f e p k b v d s n i l d m r  
d f z k v b r x p l w t a s n d c o g h

I P L Z M B E O A E H I O A Z T L E A V  
L P H M O T V F R G S X E B A K M I D Z

m j z t f r d s i h d o l t k g d w r i  
n z k f v s c u l t p m a g x i r w b d

E C X S B T L K E O G F D E A V I M H P  
V T B U R K Z F C D P L M S E N I X O W

## Buchstabennachsprechen:

|                                        | Umfang |
|----------------------------------------|--------|
| B K F<br>S W I                         |        |
| P L D O<br>R F T I                     |        |
| D M C X E<br>F M R B T                 |        |
| V A T N B L<br>C X F H L D             |        |
| S Q A P X O K<br>G F P M L Z R         |        |
| H N E B M X U D<br>J B K V S W B Q     |        |
| K F X T P M R V G<br>L Q B N F S X D R |        |

## Zahlennachsprechen:

|                                        | Umfang |
|----------------------------------------|--------|
| 3 1 8<br>6 2 5                         |        |
| 5 2 9 4<br>3 7 2 8                     |        |
| 4 1 6 3 5<br>2 7 1 4 8                 |        |
| 1 9 3 5 2 7<br>9 2 5 1 4 6             |        |
| 3 8 6 1 5 2 9<br>7 4 8 3 1 9 5         |        |
| 4 7 5 8 6 9 1 3<br>6 2 7 5 8 3 9 1     |        |
| 3 7 2 9 6 1 5 8 3<br>8 2 5 9 7 3 6 1 4 |        |

**Anweisung:**

Sie sehen hier mehrere Reihen mit Wörtern. In jeder Reihe steht **höchstens ein Wort**, das Ihnen vielleicht bekannt ist. Wenn Sie es gefunden haben, streichen Sie es bitte durch.

1. Nale – Sahe – Nase – Nesa – Sehna
2. Funktion – Kuntion – Finzahn – Tuntion – Tunkion
3. Struk – Streik – Sturk – Strek – Kreik
4. Kulinse – Kulerane – Kulisse – Klubihle – Kubistane
5. Kenekel – Gesonk – Kelume – Gelenk – Gelerge
6. siziol – salzahl – sozihl – sziam – sozial
7. Sympasie – Symmofelttrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie
8. Umma – Pamme – Nelle – Ampe – Amme
9. Krusse – Surke – Krustelle – Kruste – Struke
10. Kirse – Sirke – Krise – Krospe – Serise
11. Tinxur – Kukutur – Fraktan – Tinktur – Rimsuhr
12. Unfision – Fudision – Infusion – Syntusion – Nuridion
13. Feudasmus – Fonderismus – Föderalismus – Födismus – Föderasmus
14. Redor – Radium – Terion – Dramin – Orakium
15. kentern – knerte – kanzen – kretern – trekern
16. Kantate – Rakante – Kenture – Krutehne – Kallara
17. schalieren – waschieren – wakieren – schackieren – kaschieren
18. Tuhl – Lar – Lest – Dall – Lid
19. Dissonanz – Diskrisanz – Distranz – Dinotanz – Siodenz

Name \_\_\_\_\_ Punkte \_\_\_\_\_

Beruf \_\_\_\_\_ Alter \_\_\_\_\_

Untersuchungsdatum \_\_\_\_\_ männlich – weiblich \_\_\_\_\_

Sonstiges \_\_\_\_\_

---

20. Ferindo – Inferno – Orfina – Firanetto – Imfindio

21. Rilkiase – Kilister – Riliker – Klistier – Linkure

22. kurinesisch – kulinarisch – kumensisch – kulissarisch – kannastrisch

23. Rosto – Torso – Soro – Torgos – Tosor

24. Kleiber – Beikel – Keibel – Reikler – Biekerl

25. Ralke – Korre – Ruckse – Recke – Ulte

26. Lamone – Talane – Matrone – Tarone – Malonte

27. Tuma – Umat – Maut – Taum – Muta

28. Sorekin – Sarowin – Rosakin – Narosin – Kerosin

29. beralen – gerältet – anälteren – untären – verbrämen

30. Kapaun – Paukan – Naupack – Aupeck – Ankepran

31. Sickaber – Bassiker – Kassiber – Sassiker – Askiber

32. Pucker – Keuper – Eucker – Reuspeck – Urkane

33. Spirine – Saprin – Parsin – Purin – Asprint

34. Kulon – Solgun – Koskan – Soran – Klonus

35. Adept – Padet – Edapt – Epatt – Taped

36. Gindelat – Tingerat – Indigenat – Nitgesaar – Ringelaar

37. Berkizia – Brekzie – Birakize – Brikazie – Bakiria

# Syndromspezifische Selbsteinschätzungs- Skalen

Patienten-Nr. \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Untersuchungsdatum: \_\_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_\_ Beruf: \_\_\_\_\_

Bemerkungen: \_\_\_\_\_

EDS

Schätzen Sie bitte Ihr Befinden ein. Setzen Sie hinter jeder der folgenden Feststellungen ein Kreuz in die Spalte, die Ihr Befinden am besten kennzeichnet.

Ein Kreuz in der Spalte „stimmt genau“ bedeutet k l a r e Zustimmung zur links stehenden Feststellung. Nicht so klare Zustimmungen trägt man unter „fast richtig“ oder „nur halb richtig“ ein. Bei leichter Ablehnung der Feststellung wird „stimmt kaum“ angekreuzt und bei k l a r e r Ablehnung „ganz falsch“.

|                                     | stimmt<br>genau | fast<br>richtig | nur<br>halb<br>richtig | stimmt<br>kaum | ganz<br>falsch |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|----------------|----------------|
| Ich möchte lustig sein              |                 |                 |                        |                |                |
| Ich glaube, ich kann nichts leisten |                 |                 |                        |                |                |
| Ich möchte weinen                   |                 |                 |                        |                |                |
| Ich möchte etwas unternehmen        |                 |                 |                        |                |                |
| Ich bin traurig                     |                 |                 |                        |                |                |
| Ich möchte mir etwas antun          |                 |                 |                        |                |                |
| Ich fühle mich nicht wohl           |                 |                 |                        |                |                |
| Ich mag mich selbst nicht mehr      |                 |                 |                        |                |                |
| Ich kann mich nicht entscheiden     |                 |                 |                        |                |                |

|        |        |          |           |
|--------|--------|----------|-----------|
|        | Gesamt | Faktor I | Faktor II |
| Punkte |        |          |           |

Wir möchten Sie hier über Ihr Befinden im Tagesverlauf befragen:

|                                                     |                             |                               |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Besonders morgens geht es mir schlechter als abends | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Besonders abends geht es mir schlechter als morgens | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Mein Befinden bleibt im Verlauf des Tages gleich    | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |
| Mein Befinden schwankt mehrmals während des Tages   | Ja <input type="checkbox"/> | Nein <input type="checkbox"/> |

## SVF

Bitte geben Sie an, welche Beschwerden Sie haben:

|                                        | sehr | ziemlich | mittel | wenig | nicht |
|----------------------------------------|------|----------|--------|-------|-------|
| Ich schlafe schlecht                   |      |          |        |       |       |
| Schlaf bringt mir keine Erquickung     |      |          |        |       |       |
| Mein Mund ist trocken                  |      |          |        |       |       |
| Ich esse nicht gerne                   |      |          |        |       |       |
| Mein Gewicht nimmt ab                  |      |          |        |       |       |
| Ich habe Verstopfung                   |      |          |        |       |       |
| Ich habe Herzklopfen oder Herzhagen    |      |          |        |       |       |
| Ich schwitze, auch wenn ich nichts tue |      |          |        |       |       |
| Mir kommen oft die Tränen              |      |          |        |       |       |

Punkte:

## SasM

Geben Sie bitte an, wie Ihnen zumute ist:

Ich fühle mich matt

Ein Druck lastet auf mir

Ich bin wie zugeschnürt

Ich bin unruhig

Ich fühle mich eingeengt

Ich fühle mich zerschlagen

| sehr | ziemlich | mittel | wenig | nicht |
|------|----------|--------|-------|-------|
|      |          |        |       |       |
|      |          |        |       |       |
|      |          |        |       |       |
|      |          |        |       |       |
|      |          |        |       |       |
|      |          |        |       |       |

Punkte:

## SKS

Meine Schmerzen sind:

Stark

Stechend

Blitzartig durchzuckend

Ziehend

Spitz

Schwer

Hartnäckig

Überall vorhanden

Stumpf

| sehr | ziemlich | mittel | wenig | entfällt |
|------|----------|--------|-------|----------|
|      |          |        |       |          |
|      |          |        |       |          |
|      |          |        |       |          |
|      |          |        |       |          |
|      |          |        |       |          |
|      |          |        |       |          |
|      |          |        |       |          |
|      |          |        |       |          |

Punkte:


(AI)

(OS)

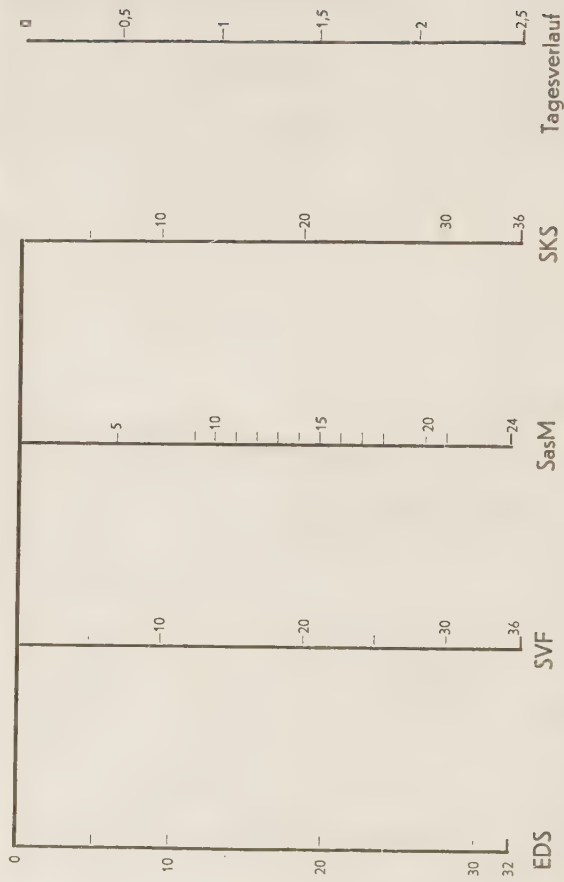
(TS)

(AI): allgemeine Schmerzintensität

(OS): Oberflächenschmerz

(TS): Tiefenschmerz

# Syndromspezifische Skalen: Profildarstellung der Rohpunkte



Name: ..... Datum: ..... IQ: .....  
 Alter: ..... Geschlecht: .....  
 Diagnose: ..... Bemerkungen: .....

Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Untersuchungsdatum: \_\_\_\_\_ Uhrzeit: \_\_\_\_\_ Beruf: \_\_\_\_\_

Bemerkungen: \_\_\_\_\_

## Angst-Aggressivitäts-Skala (AAS)

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile jeweils die Feststellung an, die für Sie zutrifft.

Ich mache mir jetzt Sorgen, daß etwas schiefgehen könnte

☐ sehr
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt aufgeregt

☐ sehr
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt zuversichtlich

☐ sehr
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt wütend

☐ sehr
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt unruhig

☐ gar nicht
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ sehr

Ich bin jetzt gut gelaunt

☐ gar nicht
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ sehr

Ich bin jetzt ängstlich

☐ sehr
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ gar nicht

Ich fühle mich jetzt innerlich angespannt

☐ sehr
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt gereizt

☐ sehr
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt verärgert

☐ gar nicht
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ sehr

Ich habe im Augenblick ein beklemmendes Gefühl

☐ gar nicht
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ sehr

Ich bin jetzt zappelig

☐ gar nicht
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ sehr

Ich bin jetzt zornig

☐ sehr
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ gar nicht

Ich bin jetzt bedrückt

☐ gar nicht
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ sehr

Ich bin jetzt nervös

☐ sehr
                 
 ☐ ziemlich
                 
 ☐ ein wenig
                 
 ☐ gar nicht

Bf-S

Bf \_\_\_\_\_

Inst \_\_\_\_\_ Stat \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_ Wt \_\_\_\_\_

I-Nr \_\_\_\_\_ ICD-Nr \_\_\_\_\_ Uhrzeit \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Tz \_\_\_\_\_

V - IQ \_\_\_\_\_

Ab hier vom Patienten auszufüllen:

Name \_\_\_\_\_ Mädchenname \_\_\_\_\_

Vorname \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Alter \_\_\_\_\_ Jahre

Beruf \_\_\_\_\_ Geschlecht m/w

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte, entscheiden Sie – ohne lange zu überlegen – welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen hinter der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte „weder – noch“. Lassen Sie keine Zeile aus.

Ich fühle mich jetzt:

|     |              | eher |                     | eher | weder–noch |
|-----|--------------|------|---------------------|------|------------|
| 1.  | frisch       |      | matt                |      |            |
| 2.  | teilnahmslos |      | teilnahmsvoll       |      |            |
| 3.  | froh         |      | schweremütig        |      |            |
| 4.  | erfolgreich  |      | erfolglos           |      |            |
| 5.  | gereizt      |      | friedlich           |      |            |
| 6.  | entschlußlos |      | entschlußfreudig    |      |            |
| 7.  | lustig       |      | weinerlich          |      |            |
| 8.  | gutgelaunt   |      | verstimmt           |      |            |
| 9.  | appetitlos   |      | appetitfreudig      |      |            |
| 10. | gesellig     |      | zurückgezogen       |      |            |
| 11. | minderwertig |      | vollwertig          |      |            |
| 12. | entspannt    |      | gespannt            |      |            |
| 13. | glücklich    |      | unglücklich         |      |            |
| 14. | scheu        |      | zugänglich          |      |            |
| 15. | sündig       |      | rein                |      |            |
| 16. | sicher       |      | bedroht             |      |            |
| 17. | verlassen    |      | umsorgt             |      |            |
| 18. | ausgewogen   |      | innerlich getrieben |      |            |
| 19. | selbstsicher |      | unsicher            |      |            |
| 20. | elend        |      | wohl                |      |            |
| 21. | beweglich    |      | starr               |      |            |
| 22. | müde         |      | ausgeruht           |      |            |
| 23. | zögernd      |      | bestimmt            |      |            |
| 24. | ruhig        |      | unruhig             |      |            |
| 25. | schwunglos   |      | schwungvoll         |      |            |
| 26. | nutzlos      |      | unentbehrlich       |      |            |
| 27. | schwerfällig |      | lebhaft             |      |            |
| 28. | überlegen    |      | unterlegen          |      |            |

Bf-S'

Bf'

Inst \_\_\_\_\_ Stat \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_ Wt \_\_\_\_\_  
 I-Nr \_\_\_\_\_ ICD-Nr \_\_\_\_\_ Uhrzeit \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Tz \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ V - IQ \_\_\_\_\_

Ab hier vom Patienten auszufüllen:

Name \_\_\_\_\_ Mädchenname \_\_\_\_\_  
 Vorname \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Alter \_\_\_\_\_ Jahre  
 Beruf \_\_\_\_\_ Geschlecht m/w \_\_\_\_\_

Im folgenden finden Sie eine Reihe von Eigenschaftspaaren. Bitte, entscheiden Sie – ohne lange zu überlegen – welche der beiden Eigenschaften Ihrem augenblicklichen Zustand am ehesten entspricht. Machen Sie in das Kästchen hinter der eher zutreffenden Eigenschaft ein Kreuz. Nur wenn Sie sich gar nicht entscheiden können, machen Sie ein Kreuz in die Spalte „weder – noch“. Lassen Sie keine Zeile aus.

Ich fühle mich jetzt:

|     |                 | eher |                 | eher | weder-noch |
|-----|-----------------|------|-----------------|------|------------|
| 1.  | aufgeschlossen  |      | gehemmt         |      |            |
| 2.  | guter Dinge     |      | trübsinnig      |      |            |
| 3.  | antriebslos     |      | betriebsam      |      |            |
| 4.  | anfällig        |      | robust          |      |            |
| 5.  | zielstrebig     |      | ziellos         |      |            |
| 6.  | ernst           |      | heiter          |      |            |
| 7.  | einfallsarm     |      | einfallsreich   |      |            |
| 8.  | empfindlich     |      | unempfindlich   |      |            |
| 9.  | pessimistisch   |      | optimistisch    |      |            |
| 10. | sorglos         |      | grüblerisch     |      |            |
| 11. | zerschlagen     |      | munter          |      |            |
| 12. | liebesfähig     |      | liebesunfähig   |      |            |
| 13. | schuldig        |      | unschuldig      |      |            |
| 14. | erschöpft       |      | erholt          |      |            |
| 15. | lebensmüde      |      | lebenslustig    |      |            |
| 16. | gut             |      | böse            |      |            |
| 17. | fröhlich        |      | traurig         |      |            |
| 18. | geliebt         |      | ungeliebt       |      |            |
| 19. | träge           |      | aktiv           |      |            |
| 20. | verschlossen    |      | zugewandt       |      |            |
| 21. | lebendig        |      | lebloß          |      |            |
| 22. | temperamentvoll |      | lahm            |      |            |
| 23. | aufmerksam      |      | zerstreut       |      |            |
| 24. | verzweifelt     |      | hoffnungsvoll   |      |            |
| 25. | zufrieden       |      | unzufrieden     |      |            |
| 26. | ängstlich       |      | draufgängerisch |      |            |
| 27. | kraftvoll       |      | kraftlos        |      |            |
| 28. | ausgeglichen    |      | rastlos         |      |            |

Patienten-Nr.  

IV

8

N14 0618

## HAMILTON - DEPRESSIONS - SKALA

## Anleitung

Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantworten!

## 1. Depressive Stimmung (Gefühl der Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Wertlosigkeit)

|                                                                                                   |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Keine                                                                                             | 0 |
| Nur auf Befragen geäußert                                                                         | 1 |
| Vom Patienten spontan geäußert                                                                    | 2 |
| Aus dem Verhalten zu erkennen (z. B. Gesichtsausdruck, Körperhaltung, Stimme, Neigung zum Weinen) | 3 |

Patient drückt FAST AUSSCHLIESSLICH diese Gefühlszustände in seiner verbalen und nicht verbalen Kommunikation aus

## 2. Schuldgefühle

|                                                             |   |
|-------------------------------------------------------------|---|
| Keine                                                       | 0 |
| Selbstvorwürfe, glaubt Mitmenschen enttäuscht zu haben      | 1 |
| Schuldgefühle oder Grubeln über frühere Fehler und „Sünden“ | 2 |

Jetzige Krankheit wird als Strafe gewertet, Versündigungswahn

|                                                                     |   |
|---------------------------------------------------------------------|---|
| Anklagende oder bedrohende akustische oder optische Halluzinationen | 4 |
|---------------------------------------------------------------------|---|

## 3. Suizid

|                                              |   |
|----------------------------------------------|---|
| Keiner                                       | 0 |
| Lebensüberdruß                               | 1 |
| Todeswunsch, denkt an den eigenen Tod        | 2 |
| Suizidgedanken oder entsprechendes Verhalten | 3 |
| Suizidversuche (jeder ernste Versuch = 4)    | 4 |

## 4. Einschlafstörung

|                                                      |   |
|------------------------------------------------------|---|
| Keine                                                | 0 |
| Gelegentliche Einschlafstörung (mehr als 1/2 Stunde) | 1 |
| Regelmäßige Einschlafstörung                         | 2 |

## 5. Durchschlafstörung

|                                                                                       |   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Keine                                                                                 | 0 |
| Patient klagt über unruhigen oder gestörten Schlaf                                    | 1 |
| Nichtliches Aufwachen bzw. Aufstehen (falls nicht nur zur Harn- oder Stuhlentleerung) | 2 |

## 6. Schlafstörungen am Morgen

|                                                    |   |
|----------------------------------------------------|---|
| Keine                                              | 0 |
| Vorzeitiges Erwachen, aber nochmaliges Einschlafen | 1 |
| Vorzeitiges Erwachen ohne nochmaliges Einschlafen  | 2 |

## 7. Arbeit und sonstige Tätigkeiten

Keine Beeinträchtigung 0

Hält sich für leistungsfähig, erschöpft oder schlapp bei seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies) oder fühlt sich entsprechend. 1

Verlust des Interesses an seinen Tätigkeiten (Arbeit oder Hobbies), muß sich dazu zwingen. Sagt das selbst oder läßt es durch Lustlosigkeit, Entscheidungslosigkeit und sprunghafte Entscheidungsänderungen erkennen. 2

Wendet weniger Zeit für seine Tätigkeiten auf oder leistet weniger. Bei stationärer Behandlung Ziffer 3 ankreuzen, wenn der Patient weniger als 3 Stunden an Tätigkeiten teilnimmt. Ausgenommen Hausarbeiten auf der Station. 3

Hat wegen der jetzigen Krankheit mit der Arbeit aufgehört. Bei stationärer Behandlung ist Ziffer 4 anzukreuzen, falls der Patient an keinen Tätigkeiten teilnimmt, mit Ausnahme der Hausarbeit auf der Station, oder wenn der Patient die Hausarbeit nur unter Mithilfe leisten kann. 4

## 8. Depressive Hemmung (Verlangsamung von Denken und Sprache; Konzentrationsschwäche, reduzierte Motorik)

Sprache und Denken normal 0

Geringe Verlangsamung bei der Exploration 1

Deutliche Verlangsamung bei der Exploration 2

Exploration schwierig 3

Ausgeprägter Stupor 4

## 9. Erregung

Keine 0

Zappeligkeit 1

Spielen mit den Fingern, Haaren usw. 2

Hin- und herlaufen, nicht still sitzen können 3

Handzittern, Nagelbeißen, Haareraufen, Lippenbeißen usw. 4

## 10. Angst – psychisch

Keine Schwierigkeit 0

Subjektive Spannung und Reizbarkeit 1

Sorgt sich um Nichtigkeiten 2

Besorgte Grundhaltung, die sich im Gesichtsausdruck und in der Sprechweise äußert 3

Angste werden spontan vorgebracht 4

## 11. Angst – somatisch

Körperliche Begleiterscheinungen der Angst wie: Gastrosternale (Mundtrockenheit, Wind, Verdauungsstörungen, Durchfall, Krämpfe, Aufstoßen) – Kardiovaskuläre (Herzklopfen, Kopfschmerzen) – Respiratorische (Hyperventilation, Seufzen) – Pulsfrequenz – Schwitzen

Keine 0

Geringe 1

Mäßige 2

Starke 3

Extrem (Patient ist handlungsunfähig) 4

Patienten-Nr. 

IV

9

## HAMILTON - DEPRESSIONS - SKALA

N14 0618

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

|                                                                                                                          |   |                                                                                                                                                                   |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 12. Körperliche Symptome — gastrointestinale                                                                             |   | 17. Krankheitseinsicht                                                                                                                                            |   |
| keine                                                                                                                    | 0 | Patient erkennt, daß er depressiv und krank ist                                                                                                                   | 0 |
| Appetitmangel, ist aber ohne Zuspätkommen<br>Schwächegefühle im Abdomen                                                  | 1 | Räumt Krankheit ein, führt sie aber auf schlechte Ernährung, Klima, Überarbeitung, Virus, Ruhebedürfnis etc. zurück                                               | 1 |
| Muß zum Essen angehalten werden. Verlangt oder benötigt Abführmittel oder andere Magen-Darmpräparate                     | 2 | Leugnet Krankheit ab                                                                                                                                              | 2 |
| 13. Körperliche Symptome — allgemeine                                                                                    |   | 18. Tagesschwankungen                                                                                                                                             |   |
| Keine                                                                                                                    | 0 | a. Geben Sie an, ob die Symptome schlimmer am Morgen oder am Abend sind. Sofern KEINE Tagesschwankungen auftreten, ist 0 (2 keine Tagesschwankungen) anzukreuzen. |   |
| Schweregefühle in Gliedern, Rücken oder Kopf, Rücken-, Kopf- oder Muskelschmerzen, Verlust der Tatkraft, Erschöpfbarkeit | 1 | Keine Tagesschwankungen                                                                                                                                           | 0 |
| Bei jeder deutlichen Ausprägung eines Symptoms 2 ankreuzen                                                               | 2 | Symptome schlimmer am Morgen                                                                                                                                      | 1 |
|                                                                                                                          |   | Symptome schlimmer am Abend                                                                                                                                       | 2 |
| 14. Genitalsymptome wie etwa: Libidoverlust, Menstruationsstörungen etc.                                                 |   | b. Wenn es Schwankungen gibt, geben Sie die Stärke der SCHWANKUNGEN an. Falls es KEINE gibt, kreuzen Sie 0 (2 keine) an.                                          |   |
| Keine                                                                                                                    | 0 | Keine                                                                                                                                                             | 0 |
| Geringe                                                                                                                  | 1 | Gering                                                                                                                                                            | 1 |
| Starke                                                                                                                   | 2 | Stark                                                                                                                                                             | 2 |
| 15. Hypochondrie                                                                                                         |   | 19. Depersonalisation, Derealisation wie etwa: Unwirklichkeitsgefühle, nihilistische Ideen                                                                        |   |
| Keine                                                                                                                    | 0 | Keine                                                                                                                                                             | 0 |
| Verstärkte Selbstbeobachtung (auf den Körper bezogen)                                                                    | 1 | Gering                                                                                                                                                            | 1 |
| Ganz in Anspruch genommen durch Sorgen um die eigene Gesundheit                                                          | 2 | Mäßig                                                                                                                                                             | 2 |
| Zahlreiche Klagen, verlangt Hilfe etc.                                                                                   | 3 | Stark                                                                                                                                                             | 3 |
| Hypochondrische Wahnvorstellungen                                                                                        | 4 | Extrem (Patient ist handlungsunfähig)                                                                                                                             | 4 |
| 16. Gewichtsverlust (entweder a oder b ankreuzen)                                                                        |   | 20. Paranoide Symptome                                                                                                                                            |   |
| a. Aus Anamnese                                                                                                          |   | Keine                                                                                                                                                             | 0 |
| Kein Gewichtsverlust                                                                                                     | 0 | Mißtrauisch                                                                                                                                                       | 1 |
| Gewichtsverlust wahrscheinlich in Zusammenhang mit jetziger Krankheit                                                    | 1 | Beziehungsideen                                                                                                                                                   | 2 |
|                                                                                                                          |   | Beziehungs- und Verfolgungswahn                                                                                                                                   | 3 |
| Sicherer Gewichtsverlust laut Patient                                                                                    | 2 |                                                                                                                                                                   |   |
| b. Nach wöchentlichem Wiegen in der Klinik, wenn Gewichtsverlust                                                         |   | 21. Zwangssymptome                                                                                                                                                |   |
| weniger als 0,5 kg/Woche                                                                                                 | 0 | Keine                                                                                                                                                             | 0 |
| mehr als 0,5 kg/Woche                                                                                                    | 1 | Gering                                                                                                                                                            | 1 |
| mehr als 1 kg/Woche                                                                                                      | 2 | Stark                                                                                                                                                             | 2 |
|                                                                                                                          |   |                                                                                                                                                                   |   |
|                                                                                                                          |   | Score <input type="text"/>                                                                                                                                        |   |

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen zutreffend beantwortet haben!

Datum Unterschrift

Herrn Professor Dr. H.H. Wieck†  
für die Überlassung des Themas und die  
wertvollen Hilfen,

Herrn Professor Dr. H. Daun  
für die freundliche Übernahme der Arbeit  
nach dem Tode von Herrn Prof. Wieck,

Herrn Dr. L. Blaha  
für die stets freundliche und hilfsbe-  
reite Betreuung bei der Durchführung  
und Auswertung der Untersuchungen,

den Herren Drs. Brückmann, Lang, Münch  
und Reichenbach  
für die Bereitwilligkeit an der Studie  
mitzuwirken,

den psychopathometrischen Assistentinnen  
Frl. Daniel, Frl. Witzel und Frl. Wölfel  
für die sorgfältigen Testabnahmen,

dem Pflegepersonal der Stationen N 41,  
P 14 und P 15 der Universitätsnerven-  
klinik Erlangen und

nicht zuletzt den Patienten, die sich  
freiwillig zur Teilnahme an den Unter-  
suchungen bereiterklärt hatten,

sei an dieser Stelle herzlich gedankt!

## LEBENS LAUF

Am 24.7.1948 wurde ich, Gerhard Ott, als einziges Kind des Bauingenieurs Alfons Ott und seiner Ehefrau Anna Ott, geborene Stegerer in Regensburg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und des Goethe-Gymnasiums in Regensburg legte ich im Juni 1970 das Abitur ab. Zum Wintersemester 1970/71 nahm ich das Studium der Psychologie an der Universität Regensburg auf und bestand im November 1972 das Vordiplom. Vom Wintersemester 1973/74 bis zum Sommersemester 1977 studierte ich Medizin und Psychologie. Im Frühjahr 1977 legte ich die Ärztliche Vorprüfung und im Sommer 1977 die Diplomhauptprüfung in Psychologie ab. Danach studierte ich zwei Semester Medizin in Würzburg und wechselte zum Sommersemester 1978 an die Universität Erlangen. Hier bestand ich im August 1978 den Ersten und im März 1980 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Das Wahlpflichtfach "Nervenheilkunde" meiner Ausbildung im Praktischen Jahr absolvierte ich von August bis November 1980 an der Universitäts-Nervenklinik mit Poliklinik in Erlangen.

Während des Studiums war ich von Mai 1978 bis März 1979 als wissenschaftliche Hilfskraft in der Abteilung Evaluation eines Forschungsprojekts der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projektgruppe FIM-Psychologie unter Leitung von Prof.Dr. W. Toman, Universität Erlangen) beschäftigt.

Seit 1974 bin ich mit Claudia Ott, geborene Mayer, verheiratet. Wir haben eine 6-jährige Tochter, Jessica.









